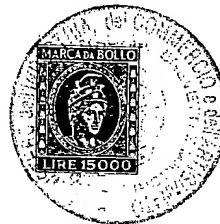




MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO  
DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE  
UFFICIO CENTRALE BREVETTI



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per .....

N. MI95 A 000494

INV. IND.

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

23 MAG 1995

IL DIRETTORE DELLA  
DIVISIONE

IL PRIMO DIRIGENTE  
(Dr. Giuseppe Petrucci)

## AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

MODULO A

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

marca  
da  
bollo

## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione SmithKline Beecham Farmaceutici S.p.A. N.G. SP  
Residenza Baranzate di Bollate (Milano) codice 03524320151  
2) Denominazione \_\_\_\_\_  
Residenza \_\_\_\_\_ codice \_\_\_\_\_

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Bianchetti Giuseppe ed altri cod. fiscale \_\_\_\_\_  
denominazione studio di appartenenza Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.  
via Rossini n. 8 città Milano cap 20122 (prov) MI

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

## D. TITOLO

classe proposta (sez/ci/sci)

C07D

gruppo/sottogruppo

215/00"Derivati chinolinici"ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

## E. INVENTORI DESIGNATI

1) Parina Carlo cognome nome  
2) Giardina Giuseppe  
3) Grugni Mario cognome nome  
4) Raveglia Luca

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato  
S/R

## SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo

1) \_\_\_\_\_  
2) \_\_\_\_\_

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 1 PROV n. pag. 65 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) \_\_\_\_\_  
Doc. 2) 0 PROV n. tav. 1 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) \_\_\_\_\_  
Doc. 3) 1 RS lettera d'incarico, procura o riconoscimento procura generale \_\_\_\_\_  
Doc. 4) 1 RS designazione inventore \_\_\_\_\_  
Doc. 5) 0 RS documenti di priorità con traduzione in italiano \_\_\_\_\_  
Doc. 6) 0 RS autorizzazione o atto di cessione \_\_\_\_\_  
Doc. 7) 0 nominativo completo del richiedente \_\_\_\_\_

8) attestati di versamento, totale lire

novecentoquindicimila#

obbligatorio

COMPILATO IL 14/03/1995

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE (I)

Bracco Mauro AKIOOCONTINUA SI/NO NODEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI

MILANO

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI95A 000494

L'anno millenovecento

NOVANTACINQUE

il giorno

QUATTORDICI

del mese di

MARZO

Il richiedente (I) sopra indicato (I) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, composta di n. \_\_\_\_\_ fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

## I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

timbro

L'UFFICIALE ROGANTE

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI95A 000494  
 NUMERO BREVETTO                                 

REG. A

DATA DI DEPOSITO 14/03/1995  
 DATA DI RILASCIO   /  /  

PROSPETTO A



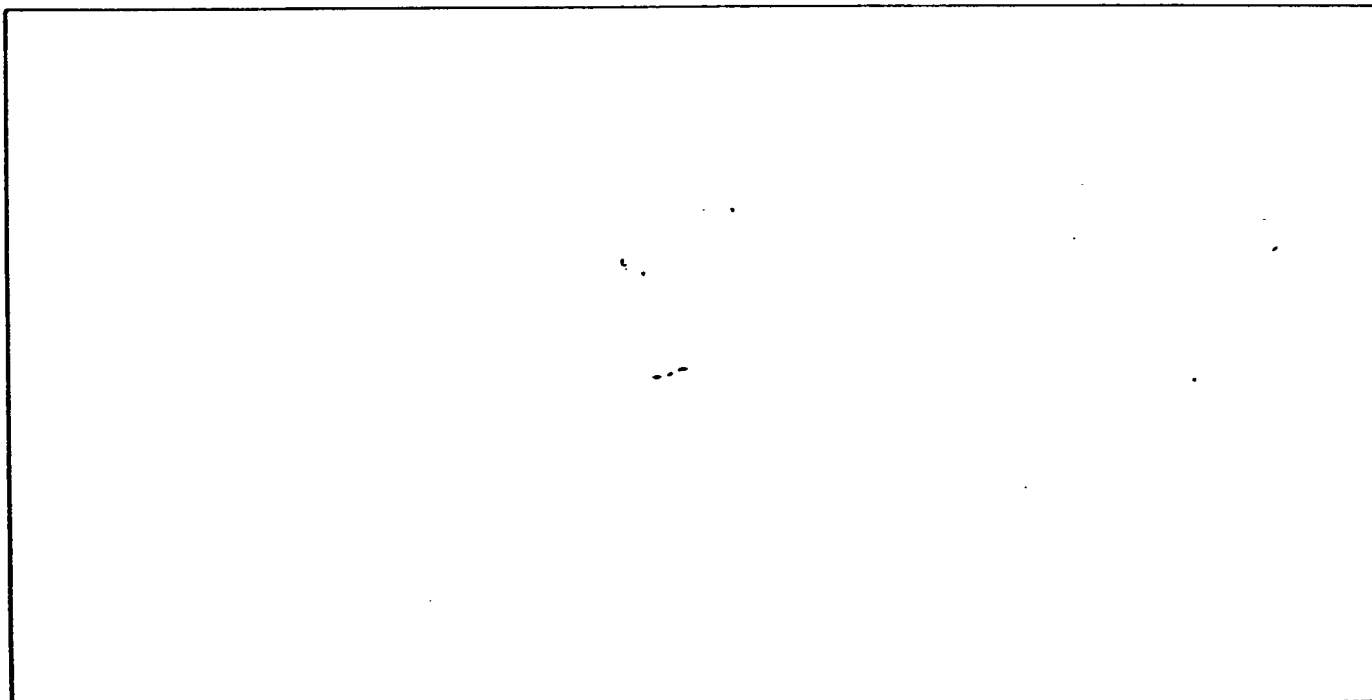
B. TITOLO

"Derivati chinolinici"

L. RIASSUNTO

Si descrivono nuovi derivati chinolinici, i procedimenti per la loro preparazione e il loro uso in medicina nel trattamento di disturbi polmonari, disturbi della pelle e prurito, infiammazione neurogenica e disturbi del SNC.

M. DISEGNO



4602 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

GB/rt "DERIVATI CHINOLINICI"

a nome : SmithKline Beecham Farmaceutici S.p.A.

con sede in: Baranzate di Bollate (Milano)

\* \* \*

La presente invenzione riguarda nuovi derivati chinolinici, processi per la loro preparazione e loro uso in medicina.

La Neurokinina B (NKB), un peptide dei mammiferi, appartiene alla famiglia dei peptidi della Tachikina (TK), che comprende anche la Sostanza P (SP) e la Neurokinina A (NKA). Prove farmacologiche e di biologia molecolare hanno dimostrato l'esistenza di tre sottotipi del recettore TK ( $NK_1$ ,  $NK_2$  e  $NK_3$ ); la NKB si lega di preferenza al recettore  $NK_3$ , quantunque riconosca anche gli altri due recettori, con minore affinità (Maggi et al., 1993, J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93).

Sono noti antagonisti selettivi peptidici del recettore  $NK_3$  (Drapeau, 1990 Regul. Pept., 31, 125-135), e le evidenze sugli agonisti peptidici del recettore  $NK_3$ , suggeriscono che NKB, attivando il recettore  $NK_3$ , svolga un ruolo fondamentale nella modulazione dell'input neuronale a livello delle vie respiratorie, della pelle, della colonna vertebrale e delle vie nigro-striatali (Myers and Undem, 1993, J. Physiol., 470, 665-679; Counture et al., 1993, Regul. Peptides, 46, 426-429; Mccarson and Krause, 1994, J. Neurosci., 14(2), 712-720; Arenas et al., 1991, J. Neurosci., 11, 2332-8).

Tuttavia, la natura peptide-simile degli antagonisti noti li rende probabilmente troppo labili, dal punto di vista metabolico, per servire

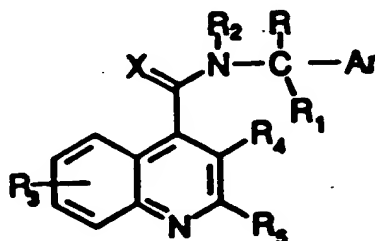


come agenti terapeutici nella pratica.

Abbiamo ora trovato una nuova classe di antagonisti selettivi non-peptidici del recettore  $NK_3$ , di gran lunga più stabili dal punto di vista metabolico dei noti antagonisti peptidici del recettore  $NK_3$ , di potenziale utilità terapeutica nel trattamento di disturbi polmonari (asma, malattie polmonari ostruttive croniche -COPD-, iper-reattività delle vie respiratorie, tosse), disturbi della pelle e prurito (per esempio dermatite atopica e ustioni e bruciori cutanei), infiammazione neurogenica e disturbi dell'SNC (morbo di Parkinson, disturbi motori, ansia). Questi disturbi vengono d'ora in poi definiti come Disturbi Primari.

I nuovi antagonisti  $NK_3$  della presente invenzione sono inoltre di utilità terapeutica potenziale nel trattamento di disturbi convulsivi, epilessia, disturbi renali, incontinenza urinaria, infiammazione oculare, dolori infiammatori, disordini alimentari (inibizione dell'assunzione di cibo), rinite allergica, disturbi neuro-degenerativi (per esempio morbo di Alzheimer), psoriasi, morbo di Huntington, e depressione (d'ora in poi definiti Disturbi Secondari).

Secondo la presente invenzione viene fornito un composto, o un suo solvato o sale, di formula (I)



(I)

nella quale

Ar è un fenile, naftile o gruppo C<sub>5-7</sub>-cicloalcadienile, eventualmente sostituiti, oppure un gruppo eterociclico ad anello singolo o fuso, eventualmente sostituito, avente carattere aromatico, contenente da 5 a 12 atomi d'anello e comprendente sino a 4 eteroatomi nell'anello o in ciascun anello, scelti fra S, O, N;

R è alchile C<sub>1-8</sub> lineare o ramificato, cicloalchile C<sub>3-7</sub>, cicloalchilalchile C<sub>4-7</sub>, fenile, o fenil C<sub>1-6</sub>-alchile eventualmente sostituito, anello eteroaromatico a cinque membri eventualmente sostituito, comprendente sino a quattro eteroatomi scelti fra O oppure N, idrossi C<sub>1-6</sub>-alchile, ammino C<sub>1-6</sub>-alchile, C<sub>1-6</sub>-alchilamminoalchile, di-C<sub>1-6</sub>-alchilamminoalchile, C<sub>1-6</sub>-acilamminoalchile, C<sub>1-6</sub>-alcossialchile, C<sub>1-6</sub>-alchilcarbonile, carbossi, C<sub>1-6</sub>-alcossicarbonile, C<sub>1-6</sub>-alcossicarbonile-C<sub>1-6</sub>-alchile, amminocarbonile, C<sub>1-6</sub>-alchilamminocarbonile, di-C<sub>1-6</sub>-alchilamminocarbonile, alogeno C<sub>1-6</sub>-alchile; oppure è un gruppo -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- allorchè sia ciclizzato su Ar, dove p è 2 oppure 3;

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub>, che possono essere uguali o diversi, rappresentano indipendentemente idrogeno oppure C<sub>1-6</sub>-alchile lineare o ramificato, oppure formano assieme un gruppo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- in cui n rappresenta 3, 4 oppure 5; oppure R<sub>1</sub> assieme con R formano un gruppo -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- dove q è 2, 3, 4 oppure 5;

R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub>, che possono essere uguali o diversi, rappresentano indipendentemente idrogeno, C<sub>1-6</sub>-alchile lineare o ramificato, C<sub>1-6</sub>-alchenile, arile, C<sub>1-6</sub>-alcossi, idrossi, alogeno, nitro, ciano, carbossi, carbossammido, solfonammido, C<sub>1-6</sub>-alcossicarbonile, trifluorometile,



acilossi, ftalimmido, ammino,  $-O(CH_2)_r-NT_2$ , dove  $r$  è 2, 3 oppure 4 e

$T$  è idrogeno o  $C_{1-6}$ -alchile,  $-O(CH_2)_s-OW_2$ , dove  $s$  è 2, 3 o 4 e  $W$  è

idrogeno oppure  $C_{1-6}$  alchile; idrossialchile, amminoalchile, mono-

oppure dialchilamminoalchile, acilammino, alchilsolfonilammino,

amminoacilammino, mono- oppure dialchilamminoacilammino; nel nucleo

chinolinico essendo presenti sino a quattro sostituenti  $R_3$ ;

oppure  $R_4$  è un gruppo  $-(CH_2)_t-$  allorché sia ciclizzato su  $R_5$  come

arile, dove  $t$  è 1, 2 o 3;

$R_5$  è  $C_{1-6}$ -alchile ramificato o lineare,  $C_{3-7}$ -cicloalchile,  $C_{4-7}$ -cicloalchilalchile, arile eventualmente sostituito, oppure è un gruppo eterociclico ad anello singolo o fuso, eventualmente sostituito, avente carattere aromatico, contenente da 5 a 12 atomi d'anello e comprendente sino a 4 eteroatomi nell'anello o in ciascun anello, scelti fra S, O, N;

$X$  è O, S, oppure  $N-C\equiv N$ .

Di preferenza Ar è fenile eventualmente sostituito da idrossi, alogeno,  $C_{1-6}$ -alcossi o trifluorometile. Esempi di alogeno sono cloro e fluoro, e un esempio di  $C_{1-6}$ -alcossi è metossi.

Esempi di Ar come gruppo eterociclico sono furile, tienile, piridile, pirrile, tiazolile, indolile, benzofurile o benzotienile.

Esempi di Ar come gruppo  $C_{5-7}$ -cicloalcadienile sono ciclopentadienile e cicloesadienile.

Esempi di R sono i seguenti:

$C_{1-6}$ -alchile: metile, etile, n-propile, iso-propile;

$C_{3-7}$ -cicloalchile: ciclopropile;

C<sub>4-7</sub>-cicloalchilalchile: ciclopropilmetile;

anelli eteroaromatici: ossadiazoli, metilossadiazoli;

idrossi C<sub>1-6</sub>-alchile: -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH(Me)OH, CH<sub>2</sub>CH(Me)OH;

ammino C<sub>1-6</sub>-alchile: -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

C<sub>1-6</sub>-alchilamminoalchile: -CH<sub>2</sub>NMe, -CH<sub>2</sub>NEt;

di C<sub>1-6</sub>-alchilamminoalchile: -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NEt<sub>2</sub>;

C<sub>1-6</sub>-acilamminoalchile: -CH<sub>2</sub>NHCOMe;

C<sub>1-6</sub>-alcossialchile: CH<sub>2</sub>OMe;

C<sub>1-6</sub>-alcilcarbonile: COMe;

C<sub>1-6</sub>-alcossicarbonile: COOMe, COOEt, -COOi-Pr;

C<sub>1-6</sub>-alcossicarbonile-C<sub>1-6</sub>-alchile: -CH<sub>2</sub>COOMe;

C<sub>1-6</sub>-alchilamminocarbonile: - CONHMe, -CONHEt;

di C<sub>1-6</sub>-alchilamminocarbonile: CONMe<sub>2</sub>, -CONEt<sub>2</sub>, -CONMeEt;

alogeno-C<sub>1-6</sub>-alchile: trifluorometile.

Esempi di R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> sono metile, etile e n-propile.

Esempi di R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> sono metile, etile, n-propile, metossi, etossi, idrossi, ammino, cloro, fluoro, bromo, metossicarbonile e fenile.

Esempi di R<sub>5</sub> sono isopropile, ciclopentile, cicloesile, ciclopentilmetile, cicloesilmetile, fenile eventualmente sostituito come definito sopra per Ar, e gruppi eterociclici come definiti sopra per Ar.

Un gruppo preferito di composti di formula (I) sono quelli nei quali:

Ar è fenile, 2-tienile o cicloesadienile;

R è metile, etile, n-propile, -COOMe, -COMe;

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> sono ciascuno idrogeno o metile;

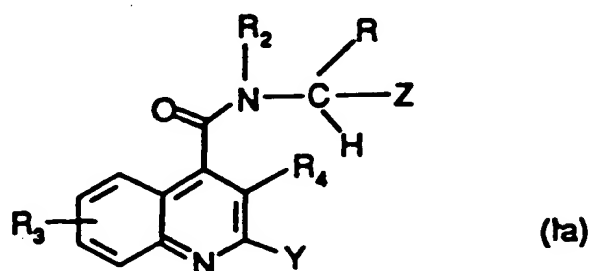
$R_3$  è idrogeno, metossi o idrossi;

$R_4$  è idrogeno, metile, etile, metossi, idrossi, ammino, cloro, bromo, dimetilamminoetossi;

$R_5$  è fenile, 2-tienile, 2-furile, 2-pirrole e 3-tienile;

e X è ossigeno.

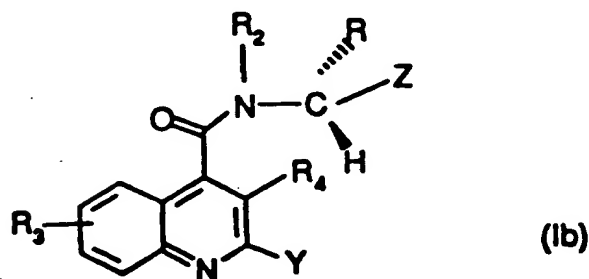
Un sottogruppo preferito di composti nello scopo della formula (I) è quello di formula (Ia)



nella quale:

R,  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  sono come definiti nella formula (I), e Y e Z, che possono essere uguali o diversi, sono ciascuno Ar come definito nella formula (I).

Un gruppo particolarmente preferito di composti di formula (Ia) sono quelli di formula (Ib) in cui il gruppo R è orientato verso il basso e H verso l'alto:



I composti di formula (I) o loro sali o solvati sono di preferenza

in forma farmaceuticamente accettabile o sostanzialmente pura. Per forma farmaceuticamente accettabile si intende tra l'altro un livello farmaceuticamente accettabile di purezza, con esclusione dei normali additivi farmaceutici, come diluenti e veicoli, e non comprendente materiale considerato tossico a normali livelli di dosaggio. Una forma sostanzialmente pura conterrà in generale almeno 50% (esclusi i normali additivi farmaceutici), di preferenza il 75%, più preferibilmente il 90% e ancor più preferibilmente il 95% del composto di formula (I), o di suo sale o solvato. Una forma farmaceuticamente accettabile preferita è la forma cristallina, compresa tale forma in una composizione farmaceutica. Nel caso di sali e solvati anche le porzioni ioniche e solventi addizionali debbono essere non tossici.

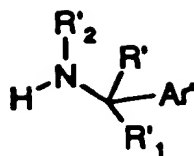
Esempi di sali farmaceuticamente accettabili di un composto di formula (I) comprendono i sali di addizione con acidi farmaceutici convenzionali, per esempio gli acidi maleico, cloridrico, bromidrico, fosforico, acetico, fumarico, salicilico, citrico, lattico, mandelico, tartarico, succinico, benzoico, ascorbico e metansolfonico.

Esempi di solvati farmaceuticamente accettabili di un composto di formula (I) comprendono gli idrati.

I composti di formula (I) possono avere almeno un centro di asimmetria e perciò possono esistere in più di una forma stereoisomera. L'invenzione si estende a tutte queste forme e miscele di esse, racemi compresi.

L'invenzione fornisce altresì un procedimento per la preparazione di un composto di formula (I), che comprende la reazione di un composto

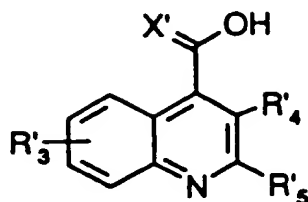
di formula (III)



(III)

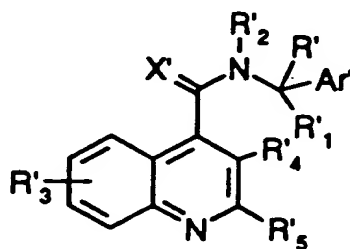


in cui  $R'$ ,  $R'_1$ ,  $R'_2$  e  $Ar'$  sono  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  e  $Ar$  come definiti per la formula (I), o un gruppo o atomo convertibile in  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  e  $Ar$ , con un composto di formula (II)



(II)

o un derivato attivo di esso, in cui  $R'_3$ ,  $R'_4$ ,  $R'_5$  e  $X'$  sono come definiti per la formula (I) o un gruppo convertibile in  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  e  $X$ , così da formare un composto di formula (Ic)



(Ic)

ed eventualmente la successiva effettuazione di uno o più dei seguenti stadi:

- a) quando  $R'$ ,  $R'_1 - R'_5$ ,  $Ar'$  e  $X'$  siano diversi da  $R$ ,  $R_1 - R_5$ ,  $Ar$  e  $X$ , la trasformazione di uno qualsiasi di  $R'$ ,  $R'_1 - R'_5$ ,  $Ar'$  e  $X'$  in  $R$ ,  $R_1 - R_5$ ,  $Ar$  e  $X$  così da ottenere un composto di formula (I),
- b) quando  $R'$ ,  $R'_1 - R'_5$ ,  $Ar'$  e  $X'$  siano  $R$ ,  $R_1 - R_5$ ,  $Ar$  e  $X$ , la conversione di uno qualsiasi di  $R$ ,  $R_1 - R_5$ ,  $Ar$  e  $X$  in un altro  $R$ ,  $R_1$

- R<sub>5</sub>, Ar e X così da ottenere un composto di formula (I),

- c) la formazione di un sale e/oppure solvato del composto di formula (Ic) ottenuto.

Derivati attivi adatti dei composti di formula (II) sono gli alogenuri acilici (di preferenza i cloruri), le azidi di acidi o le anidridi di acidi. Un altro derivato adatto è l'anidride mista formata tra l'acido e un alchilcloroformiato; un altro derivato adatto è l'estere attivato, come cianometilestere, tiofenilestere, p-nitrofenilestere, p-nitrotiofenilestere, 2,4,6-triclorofenilestere, pentaclorofenilestere, pentafluorofenilestere, N-idrossi-ftalimmido estere, N-idrossipiperidino estere, N-idrossisuccinimmido estere, N-idrossibenzotriazolestere; oppure il gruppo carbossi può essere attivato usando una carbodiimmide o N,N'-carbonildiimidazolo.

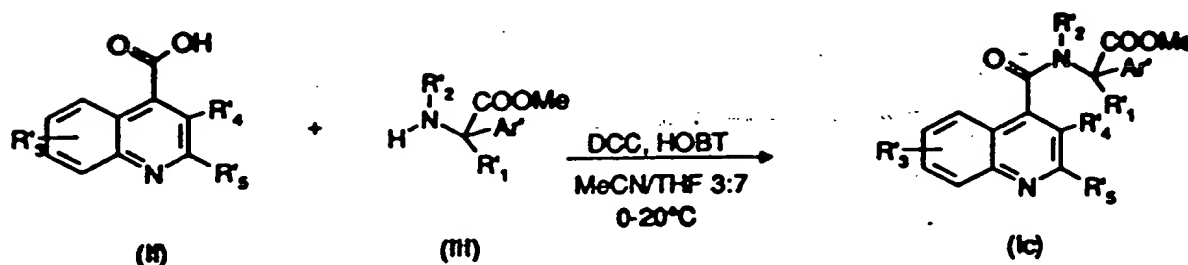
Per esempio, in metodi standard ben noti all'esperto della materia, i composti di formula (III) possono essere copulati:

- (a) con un cloruro acilico in presenza di una base inorganica o organica, in un solvente aprotico adatto quale dimetilformammide (DMF) a una temperatura nell'intervallo da -70 a 50°C (di preferenza in un intervallo da -10 a 20°C),
- (b) con l'acido in presenza di un agente condensante adatto, come per esempio N,N-carbonildiimidazolo (CDI) o una carbodiimmide quale dicicloesilcarbodiimmide (DCC) o N-dimetilamminopropil-N'-etilcarbodiimmide e N-idrossibenzotriazolo (HOBT) per rendere massime le rese ed evitare processi di racemizzazione (Synthesis, 453, 1972) in un solvente aprotico come una miscela di acetonitrile (MeCN) e tetrai-



drofurano (THF) in un rapporto da 1:9 a 7:3, rispettivamente, a una temperatura nell'intervallo da -70 a 50°C (preferibilmente in un intervallo da -10 a 25°C) (vedi Schema 1).

Schema 1



(c) con un'anidride mista generata in situ dall'acido e da un alchil (per esempio isopropil) cloroformiato in un solvente aprotico adatto come il diclorometano, a una temperatura in un intervallo da -70 a 50°C (preferibilmente in un intervallo da -20 a 20°C).

Si noterà che un composto di formula (Ic) può essere convertito in un composto di formula (I), o che un composto di formula (I) può essere convertito in un altro composto di formula (I), per interconversione di sostituenti adatti. Pertanto, certi composti di formula (I) e (Ic) sono intermedi utili nella formazione di altri composti della presente invenzione.

Per esempio R'<sub>2</sub> può essere idrogeno e convertito in gruppo alchile R<sub>2</sub>, per esempio metile, mediante procedure convenzionali di alchilazione all'amide (Zabicky, The chemistry of amides; Interscience, London, 1970, p. 749). Quando X' è ossigeno, esso può essere convertito in X zolfo con reagenti standard per la formazione di tioammidi, come P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (Chem. Rev., 61, 45, 1961 o Angew. Chem., 78, 517, 1966) oppure il

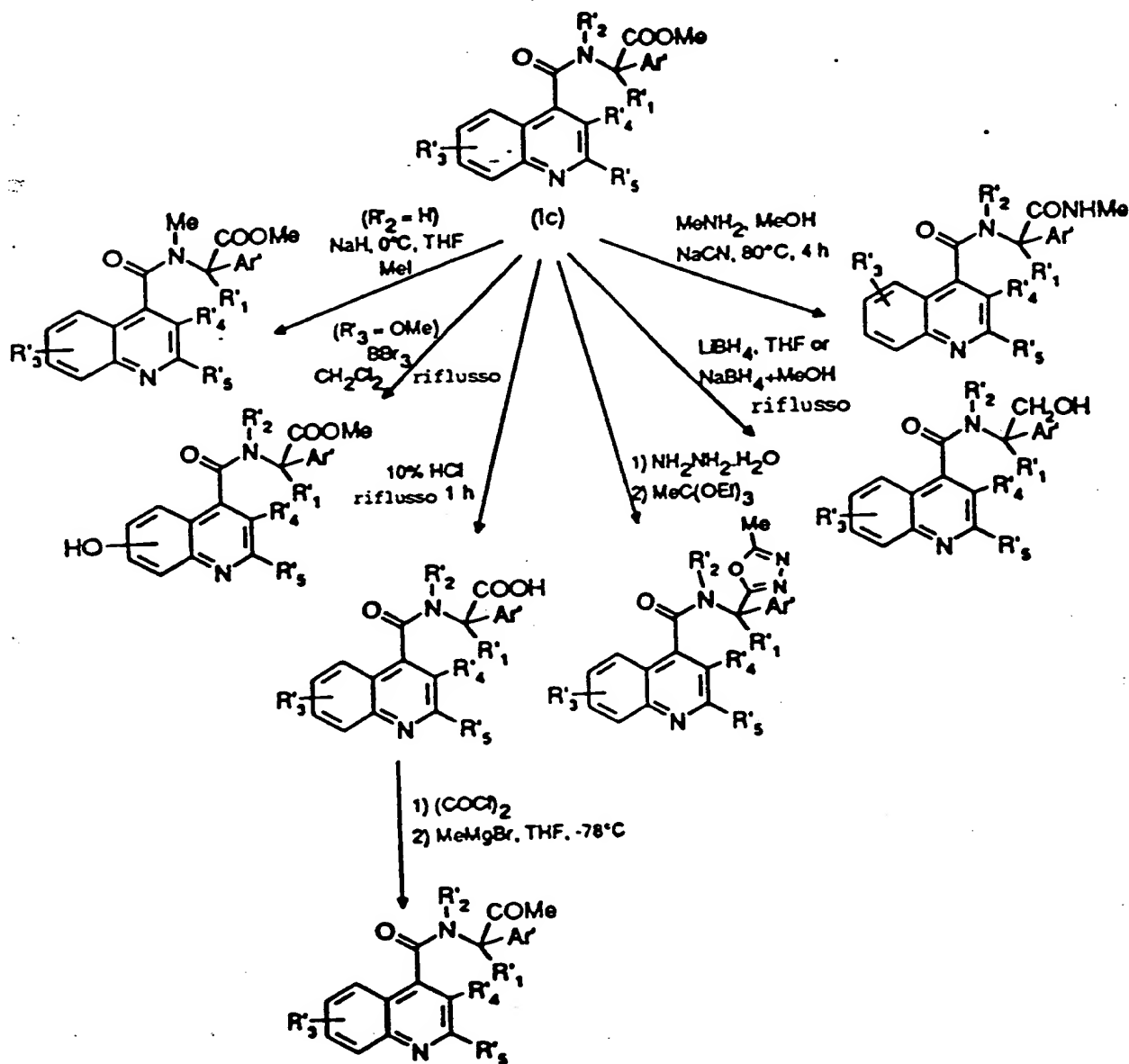
reagente di Lawesson (Tetrahedron, 41, 5061, 1985). Quando Ar' o R'<sub>5</sub> è un fenile metossi-sostituito, esso può essere convertito in un altro Ar' o R'<sub>5</sub> fenile idrossi-sostituito con procedure standard di demetilazione attraverso acidi di Lewis, come il tribromuro di boro (Synthesis, 249, 1983) oppure con acidi minerali, come l'acido bromidrico o iodidrico. Quando R è un gruppo alcossicarbonile, per esempio metossicarbonile, esso può essere convertito in un altro R, quale etossicarbonile, mediante transesterificazione con un alcol appropriato ad una temperatura in un intervallo da 20 a 120°C; carbossi per idrolisi in mezzo acido o basico; amminicarbonile, alchilamminicarbonile o dialchilamminicarbonile per transamidazione con ammoniaca, un'ammina primaria o un'ammina secondaria in metanolo come solvente ad una temperatura in un intervallo da 10 a 120°C, eventualmente in presenza di una quantità catalitica di NaCN (J. Org. Chem., 52, 2033, 1987) oppure utilizzando trimetilalluminio (Me<sub>3</sub>Al) (Tetrahedron Letters, 48, 4171, 1977); idrossimetile mediante riduzione selettiva con un idruro metallico, quale riduzione con boroidruro di litio, (Tetrahedron, 35, 567, 1979) oppure riduzione con boroidruro di sodio in THF + MeOH (Bull. Chem. Soc. Japan, 57, 1948, 1984 o Synth. Commun., 12, 463, 1982); alchilcarbonile per formazione di un cloruro acilico e successiva reazione con alogenuri di alchilmagnesio in THF come solvente, ad una temperatura in un intervallo da -78 a 30°C (Tetrahedron Letters, 4303, 1979), oppure con alogenuri di alchilcadmio o dialchilcadmio in presenza di MgCl<sub>2</sub> o LiCl (J. Org. Chem., 47, 2590, 1982). Un altro gruppo in cui R' come metossicarbonile può essere convertito è un anello eteroaromatico

sostituito, come un ossadiazolo (J. Med. Chem., 34, 2726, 1991).

Lo Schema 2 riassume alcune procedure sopra descritte per convertire un composto di formula (Ic) o (I), in cui X' è ossigeno, R' è COOMe, Ar' e da R'<sub>1</sub> a R'<sub>5</sub> sono come descritti nella formula (I), in un altro composto di formula (I).



Schema 2

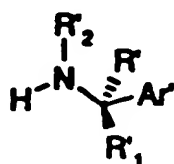


I composti di formula (I) possono essere convertiti nei loro sali di addizione con acidi farmaceuticamente accettabili per reazione con gli acidi organici o minerali appropriati.

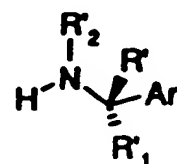
I solvati dei composti di formula (I) possono essere formati per cristallizzazione o ricristallizzazione dal solvente appropriato. Per esempio, gli idrati possono essere formati per cristallizzazione o ricristallizzazione da soluzioni acquose o da soluzioni in solventi organici contenenti acqua.

Anche i sali o solvati dei composti di formula (I) che non sono farmaceuticamente accettabili, possono essere utili come intermedi nella produzione di sali o solvati farmaceuticamente accettabili. Di conseguenza anche tali sali o solvati fanno parte di questa invenzione.

Come sopra menzionato, i composti di formula (I) possono esistere in più di una forma stereoisomera e il procedimento dell'invenzione produce racemati così come forme enantiomericamente pure. Per ottenere gli enantiomeri puri, ammine primarie o secondarie appropriate enantiomericamente pure di formula (IIId) o (IIIf)

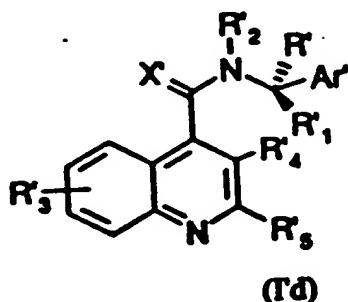


(IIId)

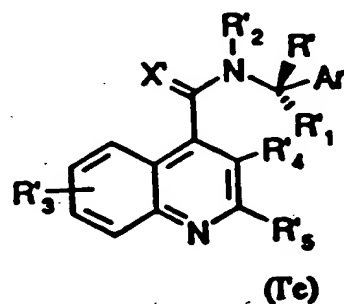


(IIIf)

vengono fatte reagire con i composti di formula (II), per ottenere i composti di formula (I'd) o (I'e).

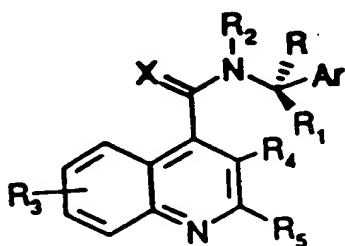


(Id)

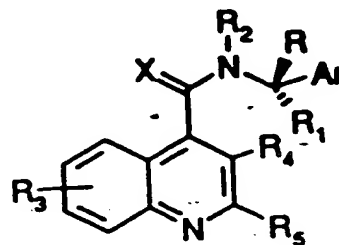


(Ie)

I composti di formula (I'd) o (I'e) possono successivamente essere convertiti nei composti di formula (Id) o (Ie) con i metodi di conversione sopra menzionati.



(Id)



(Ie)

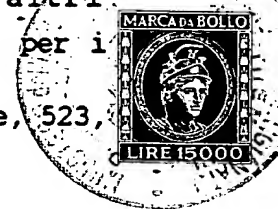
I composti di formula (II) sono composti noti oppure possono essere preparati da composti noti con metodi noti.

Per esempio, il composto di formula (II) in cui X' è ossigeno, R'3, R'4 e R'5 sono idrogeno, è descritto in Pfitzinger, J. Prakt. Chem., 38, 582, 1882 e in Pfitzinger, J. Prakt. Chem., 56, 293, 1897; il composto di formula (II) in cui X' è ossigeno, R'3 e R'4 sono idrogeno e R'5 è 2-piridile è descritto in Risaliti, Ric. Scient., 28, 561, 1958; i composti di formula (II) in cui X' è ossigeno, R'3 e R'4 sono idrogeno e R'5 è o-, m- e p-clorofenile, o-fluorofenile e 3,4-diclorofenile sono descritti in Brown et al., J. Am. Chem. Soc., 68, 2705, 1946; il composto di formula (II), in cui X' è ossigeno, R'3 e R'4 sono idrogeno e R'5 è p-metossifenile è descritto in Ciusa e Luzzatto, Gazz. Chim. Ital., 44, 64, 1914; il composto di formula (II), in cui X' è ossigeno, R'3 e R'4 sono idrogeno e R'5 è m-trifluorometilfenile è descritto in Shargier and Lalezari, J. Chem. Eng. Data, 8, 276, 1963; il composto di formula (II), in cui X' è ossigeno, R'3 e R'4 sono idrogeno e R'5 è p-fluorofenile è descritto in Bu Hoi et al., Rec. Trav. Chim., 68, 781,

1949; il composto di formula (II), in cui X' è ossigeno, R'<sub>3</sub> e R'<sub>4</sub> sono idrogeno e R'<sub>5</sub> è p-metilfenile è descritto in Prevost et al., Compt. Rend. Acad. Sci., 258, 954, 1964; il composto di formula (II), in cui X' è ossigeno, R'<sub>3</sub> e R'<sub>4</sub> sono idrogeno e R'<sub>5</sub> è p-bromofenile è descritto in Nicolai et al., Eur. J. Med. Chem., 27, 977, 1992; il composto di formula (II), in cui X' è ossigeno, R'<sub>4</sub> e R'<sub>5</sub> sono idrogeno e R'<sub>3</sub> è 6-metile è descritto in Buchmann and Howton, J. Am. Chem. Soc., 68, 2718, 1946; il composto di formula (II), in cui X' è ossigeno, R'<sub>4</sub> e R'<sub>5</sub> sono idrogeno e R'<sub>3</sub> è 8-nitro è descritto in Buchmann et al., J. Am. Chem. Soc., 69, 380, 1947; il composto di formula (II), in cui X' è ossigeno, R'<sub>4</sub> è idrogeno, R'<sub>3</sub> è 6-cloro, R'<sub>5</sub> è p-clorofenile è descritto in Lutz et al., J. Am. Chem. Soc., 68, 1813, 1946; il composto di formula (II), in cui X' è ossigeno, R'<sub>3</sub> e R'<sub>4</sub> sono idrogeno e R'<sub>5</sub> è 2-tiazolile è descritto nella domanda di brevetto europeo EP 112,776; i composti di formula (II), in cui X' è ossigeno, R'<sub>3</sub> è 8-trifluorometile, R'<sub>4</sub> è idrogeno e R'<sub>5</sub> è fenile, o- e p-fluorofenile, 3,4-diclorofenile, p-metossifenile sono descritti in Nicolai et al., Eur. J. Med. Chem., 27, 977, 1992; i composti di formula (II), in cui X' è ossigeno, R'<sub>3</sub> è 6-bromo, R'<sub>4</sub> è idrogeno e R'<sub>5</sub> è fenile o p-fluorofenile sono descritti in Nicolai et al., Eur. J. Med. Chem., 27, 977, 1992; altri composti di formula (II) sono descritti in Ger. Offen. DE 3,721,222 e nella domanda di brevetto europeo EP 384,313.

I composti di formula (III), (IIIId) e (IIIe) sono composti commercialmente disponibili oppure possono essere preparati da composti noti con metodi noti (per esempio, i composti di formula (III) in cui R' è

alcoossicarbonile,  $R'_1$  e  $R'_2$  sono idrogeno e  $Ar'$  è come definito per i composti di formula (I), sono descritti in Liebigs Ann. der Chemie, 523, 199, 1936.



L'attività dei composti di formula (I) come antagonisti del recettore  $NK_3$  nelle prove standard indica che essi sono di potenziale utilità terapeutica nel trattamento di Disturbi sia Primari sia Secondari precedentemente indicati. Il ritrovamento che gli antagonisti del recettore  $NK_3$  hanno potenziale utilità terapeutica nel trattamento dei Disturbi Secondari è nuovo, e un ulteriore aspetto della presente invenzione fornisce l'uso di un antagonista del recettore  $NK_3$  per il trattamento dei Disturbi Secondari. Viene fornito anche l'uso di un antagonista del recettore  $NK_3$  nella fabbricazione di un medicamento utile per il trattamento di uno qualsiasi dei Disturbi Secondari.

La presente invenzione fornisce anche un composto di formula (I), o un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile, per uso come sostanza terapeuticamente attiva.

La presente invenzione fornisce inoltre una composizione farmaceutica che comprende un composto di formula (I), o un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile, e un veicolo farmaceuticamente accettabile.

La presente invenzione fornisce anche l'uso di un composto di formula (I), o di un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabili, nella fabbricazione di un medicamento per il trattamento dei Disturbi Primari e Secondari precedentemente individuati.

Tale medicamento, e una composizione dell'invenzione, possono

essere preparati miscelando un composto dell'invenzione con un opportuno veicolo, che può contenere un diluente, legante, riempitivo, disintegrante, agente aromatizzante, agente colorante, lubrificante o conservante in modo convenzionale.

Questi eccipienti convenzionali possono essere impiegati per esempio nella preparazione di composizioni di agenti noti, per il trattamento delle condizioni.

Preferibilmente, una composizione farmaceutica dell'invenzione è in forma di dosaggio unitario e in una forma adatta per l'uso nel campo medico o veterinario. Per esempio, tali preparazioni possono essere in forma confezionata accompagnata da istruzioni scritte o stampate per uso come agente nel trattamento di ognuna delle condizioni.

L'intervallo di dosaggio adatto per i composti dell'invenzione dipende dal composto che sarà impiegato e dalle condizioni del paziente. Esso dipenderà anche, tra l'altro, dalla relazione tra la potenza e l'assorbibilità, dalla frequenza e dalla via di somministrazione.

Il composto o composizione dell'invenzione può essere formulato per qualsiasi via di somministrazione ed è preferibilmente in forma di dosaggio unitario o in una forma tale che un paziente umano possa autosomministrarsela in un singolo dosaggio. Vantaggiosamente, la composizione è adatta per la somministrazione orale, rettale, topica, parenterale, endovenosa o intramuscolare. Le preparazioni possono essere formulate per dare un lento rilascio del principio attivo.

Le composizioni possono essere, per esempio, sotto forma di compresse, capsule, bustine, fiale, polveri, granuli, pastiglie, polveri



ricostituibili, o preparazioni liquide, per esempio soluzioni o sospensioni, o supposte.

Le composizioni, per esempio quelle adatte per la somministrazione orale, possono contenere eccipienti convenzionali quali agenti leganti, per esempio sciroppo, acacia, gelatina, sorbitolo, adragante, o polivinilpirrolidone; riempitivi, per esempio lattosio, zucchero, amido di mais, fosfato di calcio, sorbitolo o glicina; lubrificanti per compressatura, per esempio stearato di magnesio; disintegranti, per esempio amido, polivinilpirrolidone, amido sodio glicolato o cellulosa microcristallina; o agenti indurenti farmaceuticamente accettabili quali sodio laurilsolfato.

Le composizioni solide possono essere ottenute con metodi convenzionali di miscelazione, riempimento, compressatura o simili. Possono essere usate ripetute operazioni di miscelazione per distribuire il principio attivo in quelle composizioni che impiegano grandi quantità di riempitivi. Quando la composizione è sotto forma di compressa, polvere o pastiglia, può essere usato qualsiasi veicolo adatto per la formulazione di composizioni farmaceutiche solide, per esempio stearato di magnesio, amido, glucosio, lattosio, saccarosio, farina di riso e gesso.

Le compresse possono essere rivestite secondo metodi noti nella normale pratica farmaceutica, in particolare con rivestimenti gastroresistenti. La composizione può anche essere sotto forma di capsula da deglutire, per esempio di gelatina contenente il composto, se desiderato con un veicolo o altri eccipienti.

Le composizioni liquide per la somministrazione orale possono

essere sotto forma, per esempio, di emulsioni, sciroppi o elisir, o possono essere presentate come prodotto secco da ricostituire con acqua o altro veicolo opportuno prima dell'uso. Tali composizioni liquide possono contenere additivi convenzionali quali agenti sospendenti, per esempio sorbitolo, sciroppo, metilcellulosa, gelatina, idrossietilcellulosa, carbossimetilcellulosa, gel di stearato di alluminio, grassi commestibili idrogenati; agenti emulsionanti, per esempio lecitina, sorbitan monooleato, o gomma acacia; veicoli acquosi o non acquosi, che comprendono oli commestibili, per esempio, olio di mandorle, olio di cocco frazionato, esteri oleosi, per esempio, esteri di glicerina, o glicol propilenico, o alcol etilico, glicerina, acqua o soluzione fisiologica; conservanti, per esempio p-idrossibenzoato di metile o di propile o acido sorbico; e, se desiderato, convenzionali agenti aromatizzanti o coloranti.

I composti di questa invenzione possono anche essere somministrati attraverso una via non orale. Secondo la consueta procedura farmaceutica, le composizioni possono essere formulate, per esempio per la somministrazione rettale come supposta. Esse possono anche essere formulate, per la presentazione sotto forma iniettabile, in una soluzione, sospensione o emulsione acquosa o non acquosa, in un liquido farmaceuticamente accettabile, per esempio acqua sterile apirogena o olio accettabile per somministrazione parenterale o una miscela di liquidi. Il liquido può contenere agenti batteriostatici, antiossidanti o altri conservanti, tamponi o soluti per rendere la soluzione isotonica con il sangue, agenti ispessenti, agenti sospendenti o altri additivi

farmaceuticamente accettabili. Tali forme saranno presentate sotto forma di dosaggio unitario quali fiale o dispositivi per iniezione monouso o in forme multidosaggio quali flaconi, dai quali può essere prelevata l'appropriata dose, o una forma solida o concentrata che può essere usata per preparare una formulazione iniettabile.



I composti di questa invenzione possono anche essere somministrati per inalazione, attraverso la via nasale o orale. Tale somministrazione può essere effettuata con una formulazione spray comprendente un composto e un carrier opportuno, eventualmente sospeso ad esempio in un propellente idrocarburico.

Formulazioni spray preferite comprendono particelle di composto micronizzate in combinazione con un tensioattivo, solvente o agente disperdente per prevenire la sedimentazione delle particelle sospese. Preferibilmente, la granulometria del composto è da circa 2 a 10  $\mu$ .

Un'ulteriore modalità di somministrazione dei composti dell'invenzione comprende la cessione transdermica utilizzando una formulazione di cerotto cutaneo. Una formulazione preferita comprende un composto disperso in un adesivo sensibile alla pressione che aderisce alla pelle, permettendo così che il composto diffonda dall'adesivo attraverso la pelle per essere ceduto al paziente. Per una velocità costante di assorbimento percutaneo, si possono usare adesivi sensibili a pressione noti nella tecnica, quali gomma naturale o silicone.

Come sopra menzionato, la dose efficace di composto dipende dal particolare composto impiegato, dalle condizioni del paziente e dalla frequenza e via di somministrazione. Una dose unitaria generalmente

conterrà da 20 a 1000 mg e preferibilmente conterrà da 30 a 500 mg, in particolare 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 mg. La composizione può essere somministrata una o più volte al giorno, per esempio 2, 3 o 4 volte al giorno, e la dose totale giornaliera per un adulto di 70 kg normalmente sarà nell'intervallo da 100 a 3000 mg. Alternativamente, la dose unitaria conterrà da 2 a 20 mg di principio attivo e sarà somministrata in dosi multiple, se desiderato, per dare la dose giornaliera di cui sopra.

Se i composti vengono somministrati secondo l'invenzione non sono previsti effetti tossicologici inaccettabili.

La presente invenzione fornisce anche un metodo per il trattamento e/o la profilassi delle Condizioni Primarie e Secondarie nei mammiferi, in particolare negli esseri umani, che comprende la somministrazione al mammifero che necessita di tale trattamento e/o profilassi di una quantità efficace di un composto di formula (I) o di un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile.

L'invenzione fornisce altresì un metodo per il trattamento e/oppure la profilassi delle Condizioni Secondarie in mammiferi, particolarmente negli esseri umani, che comprende la somministrazione al mammifero che necessita di tale trattamento, e/oppure profilassi di una quantità efficace dell'antagonista del recettore  $NK_3$ .

L'attività dei composti della presente invenzione, come leganti del recettore  $NK_3$ , è determinata dalla loro capacità di inibire il legame dei leganti radiomarcanti del recettore  $NK_3$ ,  $[^{125}I]$ -[Me-Phe<sup>7</sup>]-NKB o  $[^3H]$ -Senktide, ai recettori  $NK_3$  di cavia e umani (Renzetti et al., 1991,

Neuropeptide, 18, 104-114; Buell et al., 1992, FEBS, 299(1), 90-95; Chung et al, 1994, Biochem. Biophys. Res. Commun., 198(3), 967-972). Le prove di legame utilizzate consentono la determinazione della concentrazione di ogni singolo composto necessaria per ridurre del 50% il legame specifico di [ $^{125}$ I]-[Me-Phe<sup>7</sup>]-NKB e [ $^3$ H]-Senktide al recettore NK<sub>3</sub> in condizioni di equilibrio. Le prove di legame forniscono per ogni composto saggiato le medie dei valori di IC<sub>50</sub> di 2-5 esperimenti separati realizzati in triplicato o in quadruplicato. I composti più potenti della presente invenzione mostrano valori di IC<sub>50</sub> nell'intervallo di 1-1000 nM; in particolare, nelle membrane corticali di cavia, per spostamento di [ $^3$ H]-Senktide, i composti degli Esempi 22, 47, 48 e 85 mostrano valori di K<sub>i</sub> (nM) rispettivamente di 5,6, 8,8, 12,0 e 4,8 (n=3).

L'attività NK<sub>3</sub>-antagonista dei composti della presente invenzione è determinata dalla loro capacità di inibire la contrazione dell'ileo di cavia indotta da Senktide (Maggi et al., 1990, Br. J. Pharmacol., 101, 996-1000) e la mobilitazione di Ca<sup>++</sup> mediata da recettori NK<sub>3</sub> umani (Mochizuki et al., 1994, J. Biol. Chem., 269, 9651-9658). La prova funzionale sulla cavia fornisce per ogni composto saggiato medie dei valori di K<sub>B</sub> di 3-8 esperimenti separati, dove K<sub>B</sub> è la concentrazione del composto individuale richiesta per produrre uno spostamento verso destra di due volte nella curva dose-risposta di Senktide.

Le prove funzionali sui recettori umani consentono la determinazione della concentrazione di ogni singolo composto necessaria per ridurre del 50% (valori di IC<sub>50</sub>) la mobilitazione del Ca<sup>++</sup> indotta

dall'agonista NKB. In questa prova i composti della presente invenzione si comportano da antagonisti.

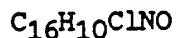
Il potenziale terapeutico dei composti della presente invenzione nel trattamento delle Condizioni può essere determinato utilizzando modelli di malattia con i roditori.

Le seguenti Descrizioni illustrano la preparazione degli intermedi, mentre gli Esempi illustrano la preparazione dei composti della presente invenzione. I composti degli Esempi sono riassunti nelle Tabelle 1-5.

#### DESCRIZIONE 1

##### 2-fenil-4-chinolincarbonil cloruro

11,7 ml (136,3 mmoli) di ossalil cloruro vengono sciolti in 150 ml di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La soluzione viene raffreddata a  $-10^\circ\text{C}$  e vengono aggiunti, in più porzioni, 20 g (80,2 mmoli) di acido 2-fenil-4-chinolincarbossilico, commercialmente disponibile. La miscela di reazione viene lasciata a se', a temperatura ambiente, per tutta la notte e poi evaporata a secco sotto vuoto. Si ottengono 22 g del prodotto desiderato, utilizzato senza ulteriori purificazioni.



P.M. = 267,76

#### DESCRIZIONE 2

##### acido 2-fenil-7-metossi-4-chinolincarbossilico

5 g (28,2 mmoli) di 6-metossiisatina, 4 ml (33,8 mmoli) di acetofenone e 5,2 g (92,6 mmoli) di idrossido di potassio vengono sciolti in 22,9 ml di EtOH assoluto e la sospensione viene scaldata a  $80^\circ\text{C}$  per 42 ore. La miscela di reazione viene raffreddata, vengono

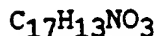
aggiunti 50 ml di acqua e la soluzione viene estratta con 50 ml di Et<sub>2</sub>O.

La fase acquosa, raffreddata con ghiaccio, viene acidificata a pH 1 con

HCl al 37% e il precipitato viene raccolto per filtrazione, lavato con

acqua e asciugato sotto vuoto a 40°C. Si ottengono 7,0 g del prodotto

desiderato.



P.F. = 226-228°C

P.M. = 279,30

Analisi elementare:

Calcolato: C, 73,11; H, 4,69; N, 5,01;

Trovato: C, 72,07; H, 4,59; N, 4,90.

I.R. (KBr): 3420; 1630 cm<sup>-1</sup>.

### DESCRIZIONE 3

#### 2-fenil-7-metossi-4-chinolincarbonil cloruro

2,8 ml (32,3 mmoli) di ossalil cloruro vengono sciolti in 60 ml di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La soluzione viene raffreddata a -10°C e vengono aggiunti, in più' porzioni, 6 g (19,0 mmoli) di acido 7-metossi-2-fenil-4-chinolincarbossilico. La miscela di reazione viene lasciata a se', a temperatura ambiente, per tutta la notte e poi evaporata a secco sotto vuoto. Si ottengono 7,0 g del prodotto desiderato, utilizzato senza ulteriori purificazioni.



P.M. = 297,74

---

---

## DESCRIZIONE 4

acido 2-fenil-7-idrossi-4-chinolincarbossilico iodidrato

1,5 g (5,4 mmoli) di acido 7-metossi-2-fenil-4-chinolincarbossilico vengono aggiunti, in più' porzioni, a 50 ml di HI al 57%. La miscela di reazione viene scaldata a ricadere sotto vigorosa agitazione magnetica per 5 ore e poi evaporata a secco sotto vuoto per fornire 2,1 g del prodotto desiderato.

 $C_{16}H_{11}NO_3 \cdot HI$ 

P.M. = 393,17

I.R. (KBr): 3120; 1650; 1620  $cm^{-1}$ .

## DESCRIZIONE 5

acido 2-(2-tienil)-4-chinolincarbossilico

5 g (34,0 mmoli) di isatina, 4,4 ml (40,8 mmoli) di 2-acetiltiofene e 6,3 g (112,2 mmoli) di idrossido di potassio vengono sciolti in 40 ml di EtOH assoluto e la sospensione viene scaldata a 80°C per 16 ore. La miscela di reazione viene raffreddata, vengono aggiunti 50 ml di acqua e la soluzione viene estratta con 50 ml di Et<sub>2</sub>O. La fase acquosa, raffreddata con ghiaccio, viene acidificata a pH 1 con HCl al 37% e il precipitato viene raccolto per filtrazione, lavato con acqua, asciugato sotto vuoto a 40°C e triturato con AcOEt. Si ottengono 4,8 g del prodotto desiderato.

 $C_{14}H_9NO_2S$ 

P.F. = 181-183°C

P.M. = 255,29

I.R. (KBr): 1620  $cm^{-1}$ .



300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,60 (d, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,10 (m, 2H);  
7,78 (m, 2H); 7,68 (t, 1H); 7,22 (m, 1H).

#### DESCRIZIONE 6

##### acido 2-(2-furil)-4-chinolincarbossilico

5 g (34,0 mmoli) di isatina, 4 ml (40,8 mmoli) di 2-acetilfurano e 6,3 g (112,2 mmoli) di idrossido di potassio vengono sciolti in 40,9 ml di EtOH assoluto e la sospensione viene scaldata a 80°C per 12 ore. La miscela di reazione viene raffreddata, vengono aggiunti 50 ml di acqua e la soluzione viene estratta con 50 ml di  $\text{Et}_2\text{O}$ . La fase acquosa, raffreddata con ghiaccio, viene acidificata a pH 1 con HCl al 37% e il precipitato viene raccolto per filtrazione, lavato con acqua e asciugato sotto vuoto a 40°C. Si ottengono 8,5 g del prodotto desiderato.

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_3$

P.M. = 239,23

#### DESCRIZIONE 7

##### 2-(2-furil)-4-chinolincarbonil cloruro

5,2 ml (60,4 mmoli) di ossalil cloruro vengono sciolti in 70 ml di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La soluzione viene raffreddata a -10°C e vengono aggiunti, in più porzioni, 8,5 g (35,5 mmoli) di acido 2-(2-furil)-4-chinolincarbossilico. La miscela di reazione viene lasciata a se', a temperatura ambiente, per tutta la notte e poi evaporata a secco sotto vuoto. Si ottengono 9,2 g del prodotto desiderato, utilizzato senza ulteriori purificazioni.

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClNO}_2$

P.M. = 257,78

#### DESCRIZIONE 8

##### acido 2-(4-piridil)-4-chinolincarbossilico cloridrato

5 g (34,0 mmoli) di isatina, 4,5 ml (40,8 mmoli) di 4-acetilpiridina e 6,3 g (112,2 mmoli) di idrossido di potassio vengono sciolti in 40 ml di EtOH assoluto e la sospensione viene scaldata a 80°C per 12 ore. La miscela di reazione viene raffreddata, vengono aggiunti 50 ml di acqua e la soluzione viene estratta con 50 ml di Et<sub>2</sub>O. La fase acquosa, raffreddata con ghiaccio, viene acidificata a pH 1 con HCl al 37% e il precipitato viene raccolto per filtrazione e lavato con acqua. La soluzione acquosa viene evaporata a secco sotto vuoto, il residuo viene triturato con EtOH e filtrato via. L'evaporazione del solvente fornisce 6,0 g di grezzo che, unito al precipitato ottenuto in precedenza, viene ricristallizzato da toluene contenente tracce di MeOH. Si ottengono 4,5 g del prodotto desiderato.

C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.HCl

P.F. = 297-301°C

P.M. = 286,72

I.R. (KBr): 1705; 1635; 1610 cm<sup>-1</sup>.

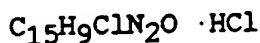
300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,90 (d, 2H); 8,70 (m, 2H); 8,50 (s, 2H); 8,28 (d, 1H); 7,89 (dt, 2H).

#### DESCRIZIONE 9

##### 2-(4-piridil)-4-chinolincarbonil cloruro cloridrato

1,3 ml (10,4 mmoli) di ossalil cloruro vengono sciolti in 60 ml di CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La soluzione viene raffreddata a -10°C e vengono aggiunti, in più porzioni, 3,0 g (14,4 mmoli) di acido 2-(4-piridil)-4-chinolincar-

bossilico cloridrato. La miscela di reazione viene lasciata a se, a temperatura ambiente, per 72 ore e poi evaporata a secco sotto vuoto. Si ottengono 4,0 g del prodotto desiderato, utilizzato senza ulteriori purificazioni.



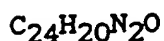
P.M. = 305,22

#### ESEMPIO 1

(R,S)-N-( $\alpha$ -metilbenzil)-2-fenilchinolina-4-carbossammide

1,2 ml (9,4 mmoli) di (R,S)  $\alpha$ -metilbenzilammina e 1,6 ml (11,7 mmoli) di trietilammina (TEA) vengono sciolti, sotto azoto, in 50 ml di una miscela 1:1 di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro e  $\text{CH}_3\text{CN}$ . 2,0 g (7,8 mmoli) di 2-fenil-4-chinolincarbonil cloruro, sciolti in 50 ml di una miscela 1:4 di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro e DMF, vengono gocciolati nella soluzione dell'ammina, raffreddata con un bagno di ghiaccio. La reazione viene mantenuta per 1 ora tra 0° e 5°C e poi a temperatura ambiente per tutta la notte. La miscela di reazione viene evaporata a secco sotto vuoto ed il residuo viene sciolto in AcOEt e lavato due volte con una soluzione satura di  $\text{NaHCO}_3$ . La fase organica viene separata, seccata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrata ed evaporata a secco sotto vuoto.

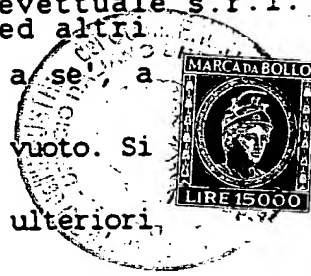
L'olio residuo viene cristallizzato da AcOEt per fornire 1,1 g del prodotto desiderato.



P.F. = 156-157°C

P.M. = 352,43

Analisi elementare:



Calcolato: C, 81,79; H, 5,72; N, 7,95;

Trovato: C, 81,99; H, 5,69; N, 7,89.

I.R. (KBr): 3240; 1645  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,29 (d, 1H); 8,32 (d, 2H); 8,13 (d, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,81 (ddd, 1H); 7,68-7,52 (m, 4H); 7,47 (d, 2H); 7,39 (dd, 2H); 7,27 (dd, 1H); 5,30 (dq, 1H); 1,52 (d, 3H).

MS (EI; source 200 C; 70 V; 200 mA): 352 (M+.); 337; 232; 204; 77.

## ESEMPIO 2

S-(+)-N-( $\alpha$ -metilbenzil)-2-fenilchinolina-4-carbossammide

Preparata come descritto nell'Esempio 1 partendo da 1,2 ml (9,4 mmoli) di S-(-)- $\alpha$ -metilbenzilammina, 1,6 ml (11,7 mmoli) di TEA, 2,0 g (7,8 mmoli) di 2-fenil-4-chinolinicarbonil cloruro in 100 ml di una miscela di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$  e DMF. La miscela di reazione viene lavorata come descritto nell'Esempio 1. L'olio residuo viene cristallizzato da AcOEt per fornire 1,1 g del prodotto desiderato.

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$

P.F. = 161-162C

P.M. = 352,43

$[\alpha]_D^{20} = + 25$  (C = 0,5, DMF)

I.R. (KBr): 3240; 1645  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,29 (d, 1H); 8,32 (d, 2H); 8,13 (d, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,81 (ddd, 1H); 7,68-7,52 (m, 4H); 7,47 (d, 2H); 7,39 (dd, 2H); 7,27 (dd, 1H); 5,30 (dq, 1H); 1,52 (d, 3H).

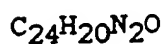
Lo spettro di massa è identico a quello dell'Esempio 1.

### ESEMPIO 3

#### R-(-)-N-( $\alpha$ -metilbenzil)-2-fenilchinolina-4-carbossammide

Preparata come descritto nell'Esempio 1 partendo da 1,2 ml (9,4 mmoli) di R-(+)- $\alpha$ -metilbenzilammina 1,6 ml (11,7 mmoli) di TEA, 2,0 g (7,8 mmoli) di 2-fenil-4-chinolincarbonil cloruro in 100 ml di una miscela di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$  e DMF.

La miscela di reazione viene lavorata come descritto nell'Esempio 1. L'olio residuo viene cristallizzato da AcOEt per fornire 1,1 g del prodotto desiderato.



P.F. = 158-160°C

P.M. = 352,43

$[\alpha]_D^{20} = -25$  (C = 0,5, DMF)

I.R. (KBr): 3240; 1645  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  e spettro di massa sono identici a quelli degli Esempi 1 e 2.

### ESEMPIO 4

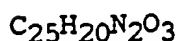
#### (R,S)-N-[ $\alpha$ -(metossicarbonil)benzil]-2-fenilchinolina-4-carbossammide

2,0 g (8,0 mmoli) di acido 2-fenil-4-chinolincarbossilico vengono sciolti, sotto azoto, in 130 ml di THF anidro e 100 ml di  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Si aggiungono 2,0 g (9,9 mmoli) di cloridrato dell'estere metilico della (D,L) fenilglicina e 1,5 ml (10,7 mmoli) di TEA e la miscela di reazione viene raffreddata a 5°C.

Si gocciolano 2,5 g (12,1 mmoli) di dicicloesilcarbodiimide (DCC), sciolti in 10 ml di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro, e la reazione viene lasciata rinvenire a temperatura ambiente e a se' per tutta la notte.

La dicicloesilurea che precipita viene filtrata via e la soluzione evaporata a secco sotto vuoto. Il residuo viene sciolto in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavato con acqua. La fase organica separata viene seccata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ed evaporata a secco sotto vuoto per ottenere 6,0 g di prodotto grezzo che viene sciolto in 20 ml di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lasciato a se' per tutta la notte. Precipita dell'altra dicicloesilurea che viene filtrata via.

La soluzione viene evaporata a secco sotto vuoto ed il residuo flash cromatografato su gel di silice (230-400 mesh) usando come eluente una miscela di esano/AcOEt 3:2 contenente lo 0,5% di  $\text{NH}_4\text{OH}$  (al 28%). Il prodotto ottenuto viene triturato a caldo con  $i\text{-Pr}_2\text{O}$ , filtrato, lavato e seccato per fornire 1,1 g del prodotto desiderato.



P.F. = 170-172°C

P.M. = 396,45

Analisi elementare:

Calcolato: C, 75,74; H, 5,09; N, 7,07;

Trovato: C, 75,88; H, 5,12; N, 7,06.

I.R. (nujol): 3240; 1750; 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,72 (d, 1H); 8,28 (dd, 2H); 8,20 (dd, 1H); 8,13 (dd, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,83 (ddd, 1H); 7,66 (ddd, 1H); 7,60-7,50 (m, 5H); 7,47-7,37 (m, 3H); 5,78 (d, 1H); 3,72 (s, 3H).

MS (EI; source 200 °C; 70 V; 200 mA): 396 ( $\text{M}^+$ ); 337; 232; 204.

#### ESEMPIO 5

(+)-(S)-N-[ $\alpha$ (metossicarbonil)benzil]-2-fenilchinolina-4-carbossammide

2,0 g (8,0 mmoli) di acido 2-fenil-4-chinolincarbossilico vengono

sciolti, sotto azoto, in 70 ml di THF anidro e 30 ml di  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

Si aggiungono 1,7 g (8,4 mmoli) di cloridrato dell'estere metilico della (L) fenilglicina, 1,1 ml (9,9 mmoli) di N-metilmorfolina e 2,1 g (15,5 mmoli) di N-idrossibenzotriazolo (HOBT) e la miscela di reazione viene raffreddata a 0°C. Si gocciolano 1,85 g (9,0 mmoli) di DCC, sciolti in 10 ml di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro, e la reazione viene poi tenuta tra 0° e 5°C per 1 ora e a temperatura ambiente per 2 ore. La dicicloesilurea che precipita viene filtrata via e la soluzione viene evaporata a secco sotto vuoto. Il residuo viene sciolto in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavato con acqua,  $\text{NaHCO}_3$  sol. sat., acido citrico al 5%,  $\text{NaHCO}_3$  sol. sat. e  $\text{NaCl}$  sol. sat..

La fase organica separata viene seccata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ed evaporata a secco sotto vuoto; il residuo viene sciolto in 20 ml di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lasciato a se' per tutta la notte. Precipita dell'altra dicicloesilurea che viene filtrata via.

La soluzione viene evaporata a secco sotto vuoto per ottenere 2,6 g di prodotto grezzo che viene triturato con etere di petrolio, filtrato, lavato con *i*- $\text{Pr}_2\text{O}$  e ricristallizzato con 70 ml di *i*- $\text{PrOH}$  per ottenere 1,7 g del prodotto desiderato.

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$

P.F. = 180-181°C

P.M. = 396,45

I.R. (nujol): 3300; 1750; 1640  $\text{cm}^{-1}$ .

$D^{20}_D = +42,0$  (C = 0,5, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$  e spettro di massa sono identici a quelli dell'Esempio 4.



#### ESEMPIO 6

(-)-(R)-N-[ $\alpha$ -(metossicarbonil)benzil]-2-fenilchinolina-4-carbossammide

Preparata come descritto nell'Esempio 5 da 2,0 g (8,0 mmoli) di acido 2-fenil-4-chinolincarbossilico, 1,7 g (8,4 mmoli) di cloridrato dell'estere metilico della (D) fenilglicina, 1,1 ml (9,9 mmoli) di N-metilmorfolina, 2,1 g (15,5 mmoli) di HOBT e 1,85 g (9,0 mmoli) di DCC in 70 ml di THF anidro e 30 ml di CH<sub>3</sub>CN.

La miscela di reazione viene lavorata come descritto nell'Esempio 5. Il prodotto grezzo ottenuto (3,5 g) viene triturato a caldo due volte con *i*-Pr<sub>2</sub>O, filtrato, lavato e ricristallizzato con 80 ml di *i*-PrOH per ottenere 2,3 g del prodotto desiderato.

C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

P.F. = 180-181°C

P.M. = 396,45

I.R. (nujol): 3300; 1750; 1640 cm<sup>-1</sup>.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -42,0 (C = 0,5, MeOH).

<sup>1</sup>H-NMR e spettro di massa sono identici a quelli degli Esempi 4 e 5.

#### ESEMPIO 7

(R,S)-N-[ $\alpha$ -(metossicarbonil)benzil]-2-fenil-7-metossichinolina-4-carbossammide

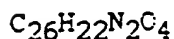
1,0 g (5,0 mmoli) di cloridrato dell'estere metilico della (D,L) fenilglicina vengono sciolti, sotto azoto, in 30 ml di DMF anidra. Si aggiungono 2,5 g (18,1 mmoli) di carbonato di potassio anidro e la soluzione viene raffreddata a 0°C. Si gocciolano 0,7 g (2,3 mmoli) del prodotto della Descrizione 3, sciolti in 25 ml di DMF anidra, e la



reazione viene mantenuta tra 0° e 5°C per 1 ora e a temperatura ambiente per tutta la notte.

La miscela di reazione viene evaporata a secco sotto vuoto e il residuo viene sciolto in AcOEt e lavato due volte con acqua. La fase organica separata viene seccata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrata ed evaporata a secco sotto vuoto.

L'olio residuo viene flash cromatografato su gel di silice (230-400 mesh) usando come eluente una miscela di esano/AcOEt 3:2 contenente lo 0,5% di NH<sub>4</sub>OH (al 28%), per ottenere 0,1 g di prodotto grezzo che viene triturato con i-Pr<sub>2</sub>O. Si ottengono 0,08 g del prodotto desiderato.



P.F. = 187-190°C

P.M. = 426,48

I.R. (KBr): 3220; 1750; 1660; 1620 cm<sup>-1</sup>.

300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,13-8,08 (m, 3H); 7,80 (s, 1H); 7,55-7,38 (m, 9H); 7,21 (dd, 1H); 7,02 (d broad, 1H); 5,88 (d, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,80 (s, 3H).

MS (EI; source 200 °C; 70 V; 200 mA): 426 (M+.); 367 ; 262 ; 234; 191; 77.

#### ESEMPIO 8

(R,S)-N-[α-(metossicarbonil)benzil]-2-fenil-7-idrossichinolina-4-carbosamide

Preparata come descritto nell'Esempio 5 da 2,1 g (5,3 mmoli) del prodotto della Descrizione 4, 1,08 g (5,3 mmoli) di cloridrato dell'estere metilico della (D,L) fenilglicina, 1,5 ml (10,7 mmoli) di

TEA, 1,7 g (12,5 mmoli) di HOBT e 1,2 g (5,8 mmoli) di DCC in 70 ml di THF anidro e 30 ml di  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

La miscela di reazione viene lavorata come descritto nell'Esempio 5. Il prodotto grezzo ottenuto viene triturato con  $i\text{-Pr}_2\text{O}$  e ricristallizzato due volte da  $i\text{-PrOH}$  per ottenere 0,06 g del prodotto desiderato.

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$

P.F. = 256-257°C

P.M. = 412,45

I.R. (KBr): 3270; 1750; 1650; 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10,30 (s broad, 1H); 9,64 (d, 1H); 8,22 (d, 2H); 8,04 (d, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,60-7,34 (m, 9H); 7,21 (dd, 1H); 5,74 (d, 1H); 3,71 (s, 3H).

MS (EI; source 200 °C; 70 V; 200 mA): 412 ( $\text{M}^+$ ); 353; 248; 220; 77.

#### ESEMPIO 9

(R,S)-N-[ $\alpha$ -(carbossi)benzil]-2-fenil-7-metossichinolina-4-carbossammide cloridrato

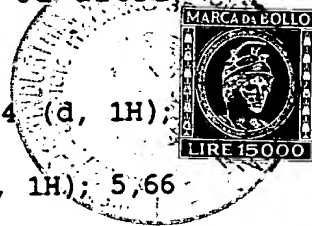
0,18 g (0,4 mmoli) del prodotto dell'Esempio 7 vengono sciolti in 10 ml di HCl al 10% e 5 ml di diossano. La miscela di reazione viene scaldata a ricadere sotto agitazione magnetica per 3 ore e poi evaporata a secco sotto vuoto.

Il prodotto grezzo viene triturato a caldo con AcOEt (contenente qualche goccia di EtOH) per fornire 0,16 g del prodotto desiderato.

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$

P.F. = 228-230°C

P.M. = 448,91



I.R. (KBr): 3180; 1735; 1655; 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,6 (d, 1H); 8,26 (dd, 2H); 8,14 (d, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,63-7,52 (m, 6H); 7,46-7,36 (m, 3H); 7,33 (dd, 1H); 5,66 (d, 1H); 3,98 (s, 3H).

MS (EI; source 200 °C; 70 V; 200 mA): 412 ( $\text{M}^+$ ); 368 ; 262; 234; 191; 77.

#### ESEMPIO 10

(R,S)-N-[ $\alpha$ -(metilamminocarbonil)benzil]2-fenilchinolina-4-carbossammide

0,45 g (1,1 mmoli) del prodotto dell'Esempio 4 vengono sciolti in 40 ml di  $\text{Me}_2\text{NH}_2/\text{EtOH}$  al 33%; dopo l'aggiunta di una quantità catalitica di NaCN la miscela di reazione viene scaldata a 70°C per 1 ora in un apparato di Parr. La pressione interna sale a 40 psi.

La soluzione viene quindi evaporata a secco sotto vuoto ed il residuo viene triturato con acqua, filtrato, seccato e ricristallizzato con una miscela di *i*-PrOH (50 ml) e EtOH (30 ml) per ottenere 0,2 g del prodotto desiderato.

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$

P.F. = 261-263°C

P.M. = 395,47

Analisi elementare:

Calcolato: C, 75,93; H, 5,35; N, 10,63;

Trovato: C, 75,65; H, 5,34; N, 10,55.

I.R. (KBr): 3300; 3270; 1660; 1635  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,48 (d, 1H); 8,33-8,25 (m, 3H); 8,18-8,10 (m, 3H); 7,80 (ddd, 1H); 7,68-7,50 (m, 6H); 7,40-7,28 (m, 3H); 5,75 (d,

1H); 2,63 (d, 3H).

MS (EI; source 200 °C; 70 V; 200 mA): 395 (M+.); 337; 232; 204; 77.

#### ESEMPIO 11

(R,S)-N-[ $\alpha$ (metossicarbonil)benzil]-2-(2-tienil)chinolina-4-carbossammide

Preparata come descritto nell'Esempio 5 da 2,0 g (7,3 mmoli) di acido 2-(2-tienil)-4-chinolincarbossilico, 1,7 g (8,4 mmoli) di cloridrato dell'estere metilico della (D,L) fenilglicina, 1,1 ml (10 mmoli) di N-metilmorfolina, 2,1 g (15,5 mmoli) di HOBT e 1,85 g (9,0 mmoli) di DCC in 70 ml di THF anidro e 30 ml di CH<sub>3</sub>CN.

La miscela di reazione viene lavorata come descritto nell'Esempio 5. Il prodotto grezzo ottenuto viene cristallizzato da AcOEt e poi ricristallizzato da EtOH assoluto per ottenere 0,9 g del prodotto desiderato.

C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

P.F. = 178-180°C

P.M. = 402,47

Analisi elementare:

Calcolato: C, 68,64; H, 4,51; N, 6,96;

Trovato: C, 67,50; H, 4,99; N, 7,43.

I.R. (KBr): 3300; 1745; 1645 cm<sup>-1</sup>.

300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9,70 (d, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,08 (s, 1H); 8,04 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,19 (t, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,53 (d, 2H); 7,46-7,37 (m, 3H); 7,30 (dd, 1H); 5,68 (d, 1H); 3,68 (s, 3H).

MS (EI; source 200 °C; 70 V; 200 mA): 402 (M+.); 343; 238; 210; 77.

#### ESEMPIO 12

(R,S)-N-[ $\alpha$ -(metossicarbonil)benzil]-2-(2-furil)chinolina-4-carbossammide

Preparata come descritto nell'Esempio 1 da 7,2 g (35,5 mmoli) di cloridrato dell'estere metilico della (D,L) fenilglicina, 12,4 ml (88,8 mmoli) di TEA e 9,1 g (35,5 mmoli) di 2-(2-furil)-4-chinolincarbonil cloruro in 350 ml di una miscela di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$  e DMF. La miscela di reazione viene lavorata come descritto nell'Esempio 1. Il prodotto grezzo viene triturato con MeOH per fornire 3,3 g del prodotto desiderato.

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$

P.F. = 178-180°C

P.M. = 386,40

Analisi elementare:

Calcolato: C, 71,49; H, 4,70; N, 7,25;

Trovato: C, 71,67; H, 4,74; N, 7,17.

I.R. (KBr): 3300; 1750; 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,72 (d, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,96 (dd, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,80 (ddd, 1H); 7,62 (ddd, 1H); 7,52 (dd, 2H); 7,45-7,35 (m, 4H); 6,73 (dd, 1H); 5,77 (d, 1H); 3,74 (s, 3H).

MS (EI; source 200 °C; 70 V; 200 mA): 386 ( $\text{M}^+$ ); 327; 222; 194; 77.

#### ESEMPIO 13

(R,S)-N-[ $\alpha$ -(metossicarbonil)benzil]-2-(4-piridil)chinolina-4-carbossammide

Preparata come descritto nell'Esempio 1 da 3,4 g (16,7 mmoli) di cloridrato dell'estere metilico della (D,L) fenilglicina, 3,9 ml (27,8

mmoli) di TEA e 3,0 g (11,1 mmoli) di 2-(4-piridil)-4-chinolincarbonil cloruro in 100 ml di una miscela di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$  e DMF. La miscela di reazione viene lavorata come descritto nell'Esempio 1. Il prodotto grezzo viene ricristallizzato tre volte da AcOEt per fornire 1,9 g del prodotto desiderato.

$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$

P.F. = 172-174°C

P.M. = 397,43

Analisi elementare:

Calcolato: C, 72,53; H, 4,82; N, 10,57;

Trovato: C, 71,87; H, 4,87; N, 10,44.

I.R. (KBr): 3240; 1750; 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,74 (d, 1H); 8,79 (dd, 2H); 8,27-8,17 (m, 5H); 7,89 (ddd, 1H); 7,74 (ddd, 1H); 7,54 (dd, 2H); 7,47-7,38 (m, 3H); 5,80 (d, 1H); 3,75 (s, 3H).

MS (EI; source 200 °C; 70 V; 200 mA): 397 ( $\text{M}^+$ ); 338; 233; 205; 77.

#### ESEMPIO 14

(R,S)-N-[ $\alpha$ -(metossicarbonil)-2-tienilmetil]-2-fenilchinolina-4-carbossamide

Preparata come descritto nell'Esempio 1 da 1,94 g (9,4 mmoli) di cloridrato dell'estere metilico della (D,L) tienilglicina, 2,7 ml (19,5 mmoli) di TEA e 2,0 g (7,8 mmoli) di 2-fenil-4-chinolincarbonil cloruro in 100 ml di una miscela di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$  e DMF. La miscela di reazione viene lavorata come descritto nell'Esempio 1. Il prodotto grezzo viene ricristallizzato tre volte da AcOEt per fornire 0,66 g del prodotto

desiderato.

$C_{23}H_{18}N_2O_3S$

P.F. = 144-145°C

P.M. = 402,47

Analisi elementare:

Calcolato: C, 68,64; H, 4,51; N, 6,96;

Trovato: C, 68,81; H, 4,46; N, 6,96.

I.R. (KBr): 3295; 1745; 1640  $cm^{-1}$ .

300 MHz  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,25 (dd, 1H); 8,22 (dd, 1H); 8,17 (dd, 2H); 7,95 (s, 1H); 7,78 (ddd, 1H); 7,60 (ddd, 1H); 7,56-7,45 (m, 3H); 7,35 (dd, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,05 (dd, 1H); 7,05 (s broad, 1H); 6,22 (d, 1H); 3,90 (s, 3H).

MS (EI; source 200 °C; 70 V; 200 mA): 402 ( $M^+$ ); 343; 232; 204.

#### ESEMPIO 15

(R,S)-N-[ $\alpha$ -(metossicarbonilmetil)benzil]-2-fenilchinolina-4-carbossammide

Preparata come descritto nell'Esempio 5 da 1,39 g (5,6 mmoli) di acido 2-fenil-4-chinolinicarbossilico, 1,2 g (5,6 mmoli) di cloridrato dell' (R,S) 3-ammino-3-fenilpropionato di metile, 0,78 ml (5,6 mmoli) di TEA, 1,51 g (11,2 mmoli) di HOBT e 2,31 g (11,2 mmoli) di DCC in 10 ml di THF anidro, 4 ml di  $CH_3CN$  e 7 ml di  $CH_2Cl_2$ . La miscela di reazione viene lavorata come descritto nell'Esempio 5. Il prodotto grezzo viene sciolto in  $CH_2Cl_2$  e lasciato a 0°C per tutta la notte. La dicicloesilurea che precipita viene filtrata via. La soluzione viene evaporata a secco sotto vuoto per ottenere 1,4 g di prodotto grezzo che viene



triturato con una miscela di  $i\text{-Pr}_2\text{O}$ /acetone 99:1. Si ottengono 1,2 g del prodotto desiderato.

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$

P.F. = 156-158°C

P.M. = 410,47

Analisi elementare:

Calcolato: C, 76,07; H, 5,40; N, 6,82;

Trovato: C, 75,77; H, 5,38; N, 6,94.

I.R. (KBr): 3295; 1755; 1645  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,40 (d, 1H); 8,29 (dd, 2H); 8,14 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,83 (ddd, 1H); 7,66-7,52 (m, 4H); 7,50 (d, 2H); 7,40 (dd, 2H); 7,31 (ddd, 1H); 5,60 (dt, 1H); 3,65 (s, 3H); 3,04-2,89 (m, 2H).

MS (EI; source 200 °C; 70 V; 200 mA): 410 ( $\text{M}^+$ ); 337; 233; 205.

Le caratteristiche dei composti degli Esempi sono riportate nella Tabella seguente.

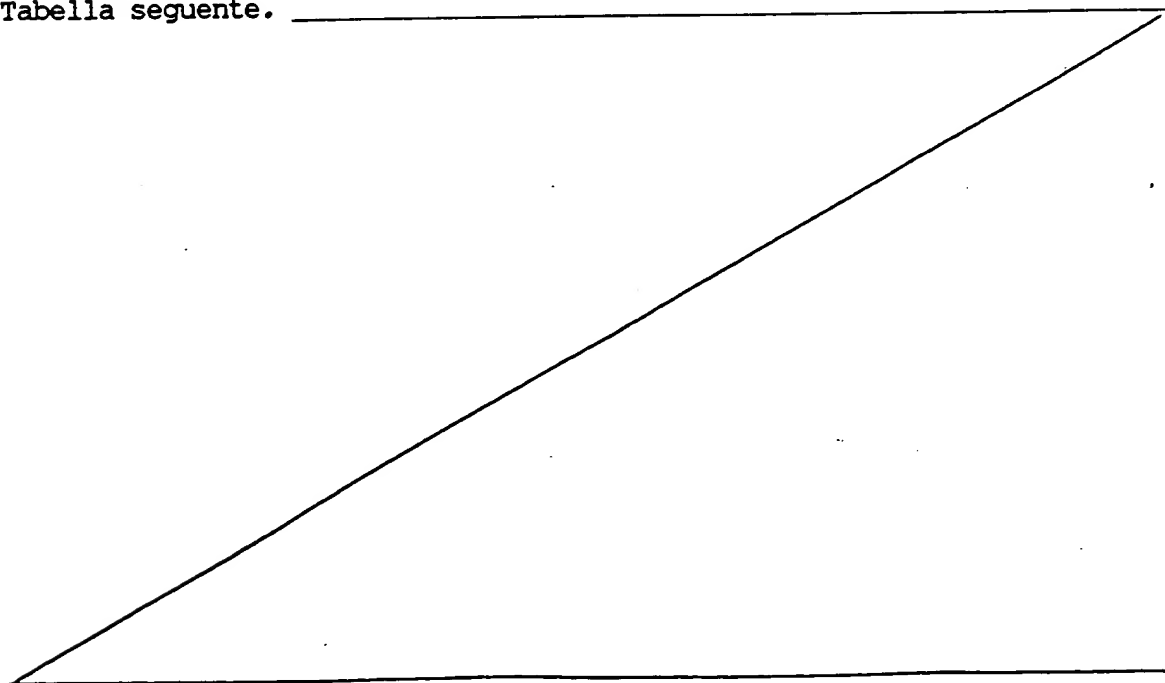
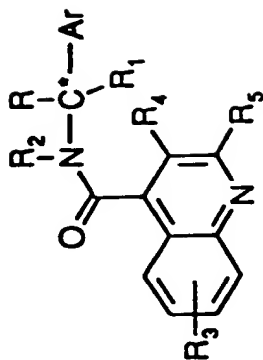




TABELLA 1



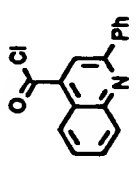
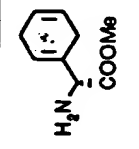
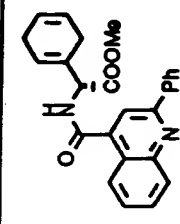
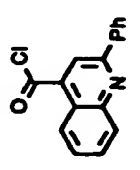
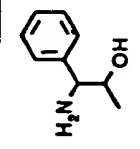
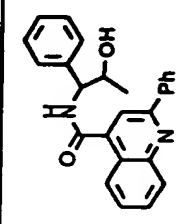
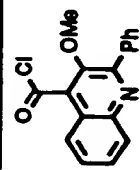
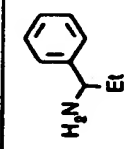
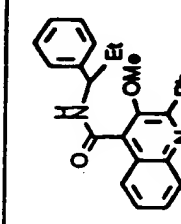
Es.	Ar	R	R1	R2	R3	R4	R5	*	Formula Molecolare	P.F. °C	$[\alpha]_D^{20}$ c=0.5, MeOH
1	Ph	Me	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	156-157	
2	Ph	Me	H	H	H	H	Ph	(S)	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	161-162	+25° a
3	Ph	Me	H	H	H	H	Ph	(R)	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	158-160	-25° a
4	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	170-172	
5	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph	(S)	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	180-181	+42°
6	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R)	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	180-181	-42°
7	Ph	COOMe	H	H	7-OMe	H	Ph	(R,S)	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	187-190	
8	Ph	COOMe	H	H	7-OH	H	Ph	(R,S)	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	256-257	
9	Ph	COOH	H	H	7-OMe	H	Ph	(R,S)	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .HCl	228-230	
10	Ph	CONHMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	261-263	
11	Ph	COOMe	H	H	H	H	2-tienil	(R,S)	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	178-180	
12	Ph	COOMe	H	H	H	H	2-furil	(R,S)	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	178-180	
13	Ph	COOMe	H	H	H	H	4-piridil	(R,S)	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	172-174	
14	2-tienil	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	144-145	
15	Ph	CH <sub>2</sub> COOMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	156-158	

a solvente DMF

I composti degli Esempi 16-49 di formula generale (I) (raggruppati nella Tabella 2 a seguire) sono stati sintetizzati a partire dai cloruri degli acidi di formula (II) appropriati e dalle ammine di formula (III) rappresentate in tabella, seguendo la procedura sintetica descritta nell'Esempio 1. I cloruri degli acidi sono stati sintetizzati a partire dai corrispondenti acidi di formula (II), seguendo la Descrizione 1. Le rese di reazione sono state calcolate sul prodotto purificato, ma non ricristallizzato. I dati analitici e spettroscopici degli Esempi 16-49 sono raggruppati nella Tabella 5

Tabella 2

Cloruro acilico di (II) + (III)  $\longrightarrow$  (I)

Es.	Cloruro acilico di (II)	(III)	(I)	Stereo chimica	Formula Molecolare	Peso Molecolare	Resa (%)	p.f. (°C) (solv. crist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
16				(R)	$C_{25}H_{22}N_2O_3$	398.47	16	120-122 (iPr <sub>2</sub> O)	- 18.9 (c=0.5)
17				(R,S) diast. singolo	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382.47	44	204-205 (iPrOH/ iPr <sub>2</sub> O)	
18				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O_2$	396.49	48	163-165 (iPrOH/ iPr <sub>2</sub> O)	

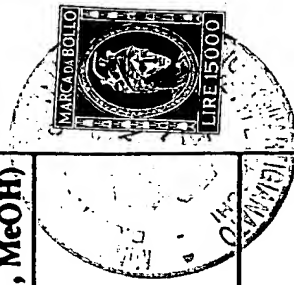


TABELLA 2 (continua)

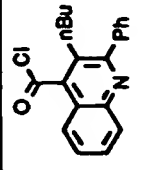
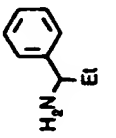
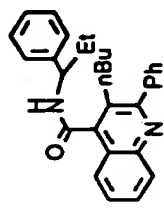
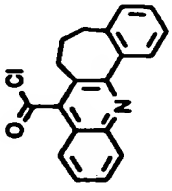
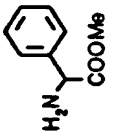
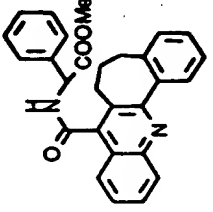
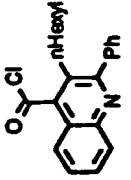
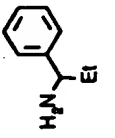
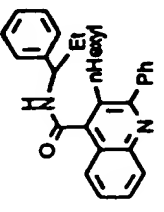
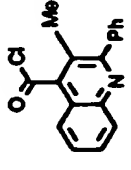
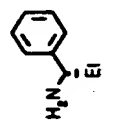
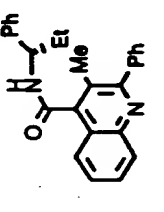
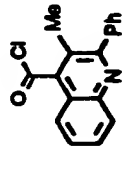
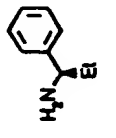
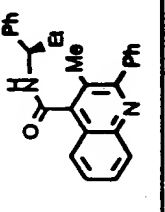
Ea.	Cloruro acilico di (II)	(III)	(I)	Stereo chimica	Formula Molecolare	Peso Molecolare	Resa (%)	p.f. (°C) (solv. crist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
19				(R,S)	$C_{29}H_{30}N_2O$	422.58	30	147-150 (esano)	
20				(R,S)	$C_{28}H_{24}N_2O_3$	436.52	43	186-188 (iPrOH/ iPr <sub>2</sub> O)	
21				(R,S)	$C_{31}H_{34}N_2O$	450.63	24	131-134 (esano/ iPr <sub>2</sub> O)	
22				(S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	58	153-155 (iPr <sub>2</sub> O)	- 36.0
23				(R)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	78	155-156 (iPr <sub>2</sub> O)	+ 35.9

TABELLA 2 (continua)

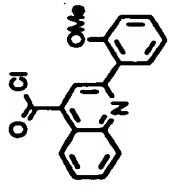
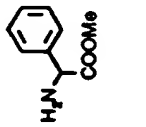
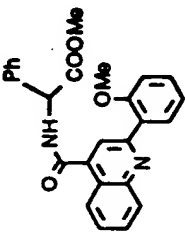
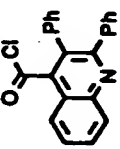
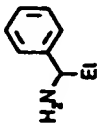
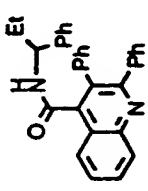
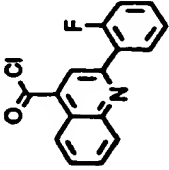
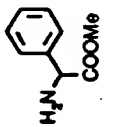
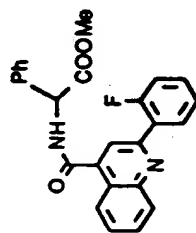
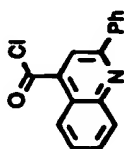
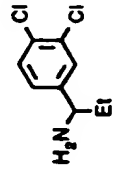
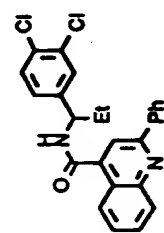
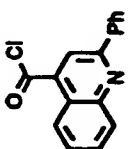
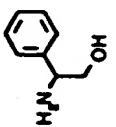
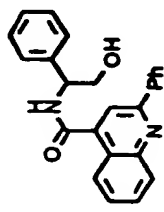
Es.	Cloruro acilico di (II)	(III)	(I)	Stereo chimica	Formula Molecolare	Peso Molecolare	Resa (%)	p.f. (°C) (solv. crist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
24				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_4$	426.48	55	124-125 (toluene)	
25				(R,S)	$C_{31}H_{26}N_2O$	442.57	49	198-200 (toluene)	
26				(R,S)	$C_{25}H_{19}FN_2O_3$	414.44	75	146-147 (toluene)	
27				(R,S)	$C_{25}H_{20}Cl_2N_2O$	435.36	44	193-194 (toluene)	
28				(R,S)	$C_{24}H_{20}N_2O_2$	368.43	24	117-119 (toluene)	

TABELLA 2 (continua)

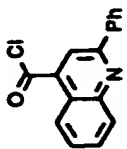
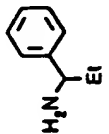
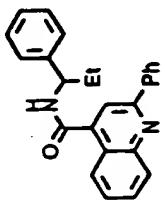
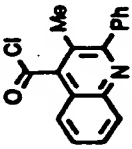
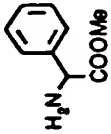
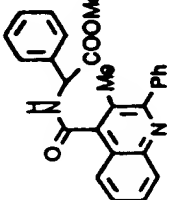
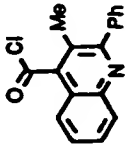
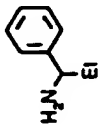
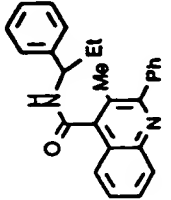
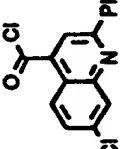
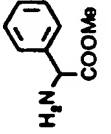
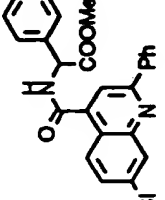
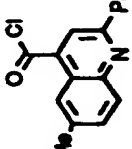
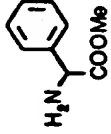
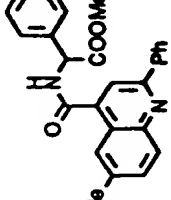
Es.	Cloruro acilico di (II)	(III)	(I)	Stereo chimica	Formula Molecolare	Peso Molecolare	Resa (%)	p.f. (°C) (solv. crist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
29				(R,S)	$C_{25}H_{22}N_2O$	366.47	80	141-143 (toluene)	
30				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410.48	60	180-181 (toluene /iPr <sub>2</sub> O)	
31				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	55	156-158 (toluene/ esano)	
32				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430.90	48	180-183 (toluene)	
33				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410.48	48	179-181 (toluene)	

TABELLA 2 (continua)

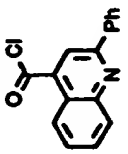
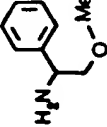
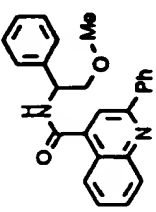
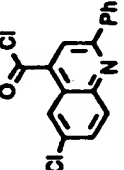
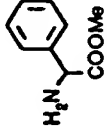
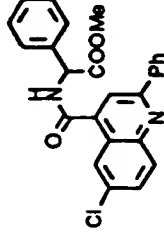
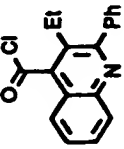
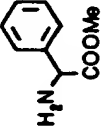
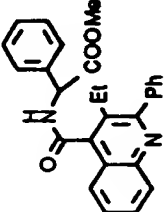
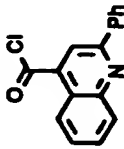
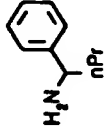
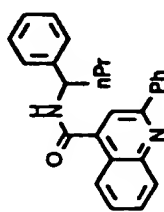
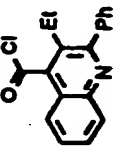
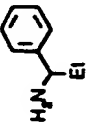
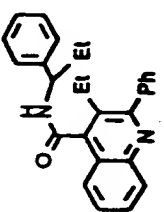
Es.	Cloruro acilico di (II)	(III)	(I)	Stereo chimica	Formula Molecolare	Peso Molecolare	Resa (%)	p.f. (°C) (solv. crist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
34				(R,S)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382.47	42	144-145 (toluene)	
35				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430.90	46	197-199 (toluene)	
36				(R,S)	$C_{27}H_{24}N_2O_3$	424.50	52	156-157 (toluene/ esano)	
37				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	50	149-150 (toluene)	
38				(R,S)	$C_{27}H_{26}N_2O$	394.52	53	158-159 (Et <sub>2</sub> O/ iPr <sub>2</sub> O)	



TABELLA 2 (continua)

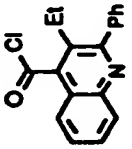
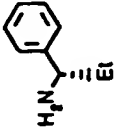
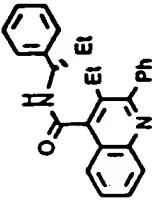
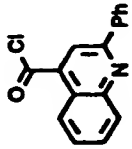
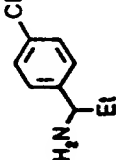
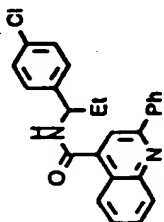
Ea.	Cloruro acilico di (II)	(III)	(I)	Stereo chimica	Formula Molecolare	Peso Molecolare	Resa (%)	p.f. (°C) (solv. crist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
39				(R,S)	$C_{33}H_{25}N_3O_3$	511.58	16	201-202 (toluene)	
40				(R,S)	$C_{28}H_{28}N_2O$	408.55	71	149-151 (toluene/ esano)	
41				(S)	$C_{26}H_{22}Br_2N_2O$	538.30	24	230-231 (Et <sub>2</sub> O /iPr <sub>2</sub> O)	- 49.8 (c=0.2)
42				(S)	$C_{26}H_{23}BrN_2O$	459.40	39	179-180 (esano/ iPrOH)	- 60.5
43				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_4$	426.48	45	209-211 (Me <sub>2</sub> CO)	

TABELLA 2 (continua)

Es.	Cloruro acilico di (II)	(III)	(I)	Stereo chimica	Formula Molecolare	Peso Molecolare	Resa (%)	p.f. (°C) (solv. crist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
44				(R,S)	$C_{27}H_{20}N_2O_4$	436.47	65	240-241 (EtOAc)	
45				(R,S)	$C_{30}H_{24}N_2O$	428.53	47	194-196 (EtOAc)	
46				(R,S)	$C_{24}H_{17}F_3N_2O$	406.41	45	180-181 (toluene)	
47				(S)	$C_{26}H_{24}N_2O_2$	396.49	58	132-134 (Me <sub>2</sub> CO)	-45 (c=0.5)



TABELLA 2 (continua)

Es.	Cloruro acilico di (II)	(III)	(I)	Stereo chimica	Formula Molecolare	Peso Molecolare	Resa (%)	p.f. (°C) (solv. crist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
48				(S)	$C_{27}H_{26}N_2O$	394.52	53	118-120 (esano)	- 42 (c=0.5)
49				(R,S)	$C_{25}H_{21}ClN_2O$	400.91	40	177-178 (toluene)	

I composti degli Esempi 50-88 di formula generale (I) (raggruppati nella Tabella 3 a seguire) sono stati sintetizzati a partire dai reagenti appropriati (II) e (III) rappresentati in Tabella, seguendo la procedura sintetica descritta nell'Esempio 5. Le rese di reazione sono state calcolate sul prodotto purificato, ma non ricristallizzato. I dati analitici e spettroscopici degli Esempi 50-88 sono raggruppati nella Tabella 5

Tabella 3



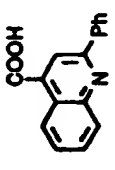
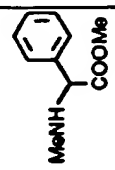
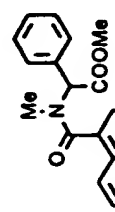
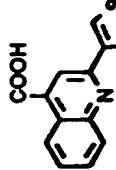
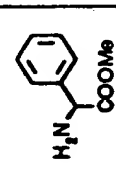
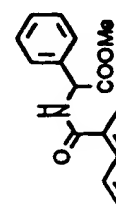
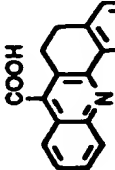
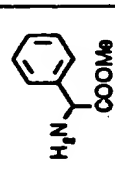
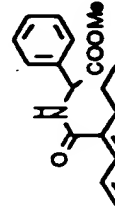
Es.	(II)	(III)	(I)	Stereo chimica	Formula Molecolare	Peso Molecolare	Resa (%)	p.f. (°C) (solv. crist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
50				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410.48	46	128-129 (iPrOH)	
51				(R,S)	$C_{23}H_{18}N_2O_3S$	402.47	88	169-171 (iPrOH)	
52				(R,S)	$C_{27}H_{22}N_2O_3$	422.49	41	217-219 (EtOH)	

TABELLA 3 (continua)

Es.	(II)	(III)	(I)	Stereo chimica	Formula Molecolare	Peso Molecolare	Resa (%)	p.f. (°C) (solv. crist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
53				(R,S)	$C_{23}H_{19}N_3O_3$	385.42	44	181-182 (iPrOH)	
54				(R,S)	$C_{22}H_{17}N_3O_3S$	403.45	50	209-211 (iPrOH)	
55				(R,S)	$C_{25}H_{20}N_2O$	364.45	95	183-184 (iPrOH)	
56				(R,S)	$C_{27}H_{26}N_2O$	394.52	77	155-156 (iPrOH/ iPr <sub>2</sub> O)	

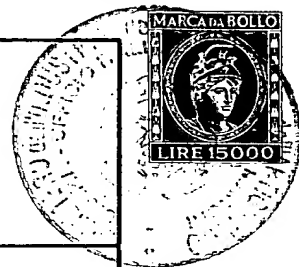


TABELLA 3 (continua)

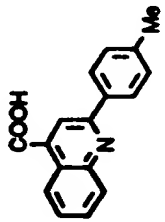
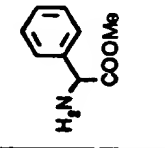
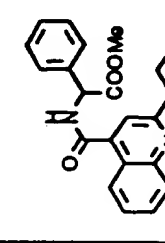
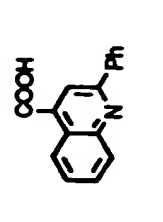
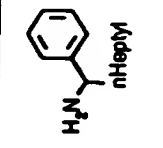
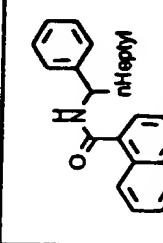
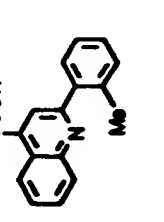
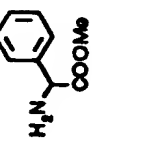
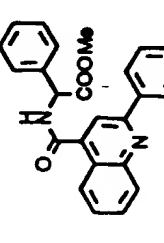
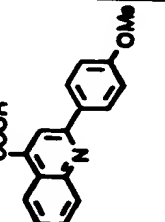
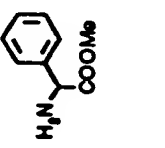
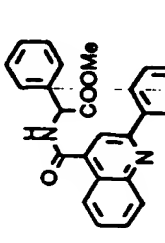
Ea.	(II)	(III)	(I)	Stereo chimica	Formula Molecolare	Peso Molecolare	Resa (%)	p.f. (°C) (solv. crist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
57				(R,S)	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	410.48	83	172-174 (iPrOH)	
58				(R,S)	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O	436.60	91	121-128 (iPr <sub>2</sub> O)	
59				(R,S)	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	410.48	79	180-182 (iPrOH)	
60				(R,S)	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	426.48	62	182-183 (iPrOH)	

TABELLA 3 (continua)

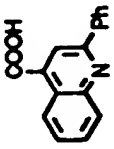
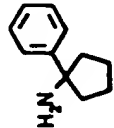
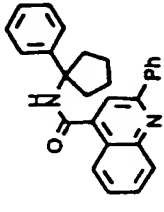
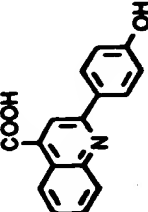
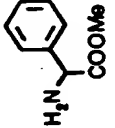
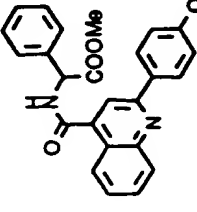
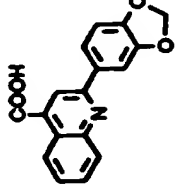
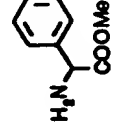
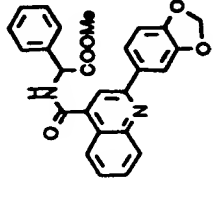
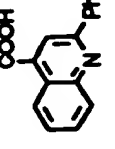
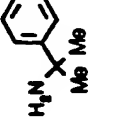
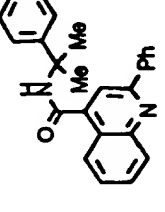
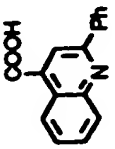
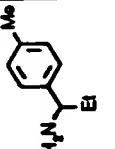
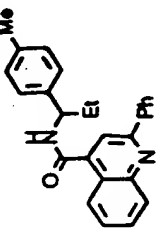
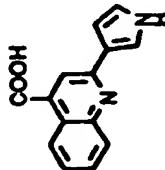
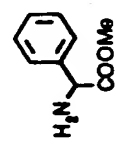
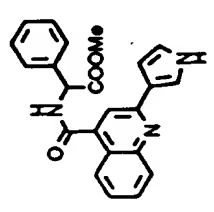
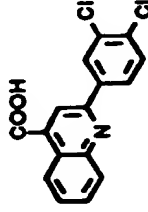
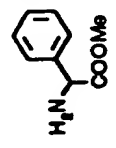
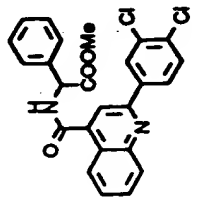
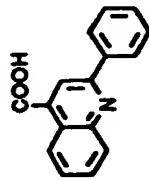
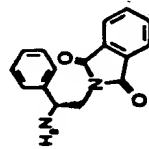
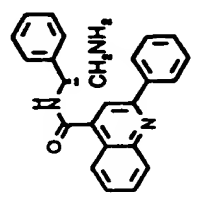
Es.	(II)	(III)	(I)	Stereo chimica	Formula Molecolare	Peso Molecolare	Resa (%)	p.f. (°C) (solv. crist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
61				--	$C_{27}H_{24}N_2O$	392.51	82	164-165 (iPrOH)	
62				(R,S)	$C_{25}H_{20}N_2O_4$	412.45	50	226-227 (iPrOH)	
63				(R,S)	$C_{26}H_{20}N_2O_5$	440.46	70	186-187 (iPrOH)	
64				--	$C_{25}H_{22}N_2O$	366.47	75	173-174 (iPrOH)	

TABELLA 3 (continua)

Es.	(II)	(III)	(I)	Stereo chimica	Formula Molecolare	Peso Molecolare	Resa (%)	p.f. (°C) (solv. crist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
65				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	90	160-162 (iPrOH)	
66				(R,S)	$C_{23}H_{19}N_3O_3$	385.42	10	202-204 (iPr <sub>2</sub> O)	
67				(R,S)	$C_{25}H_{18}Cl_2N_2O_3$	465.34	59	164-165 (iPrOH)	
68				(R)	$C_{24}H_{21}N_3O$	367.45	49	139-141 (iPrOH/ iPr <sub>2</sub> O)	- 6.9 (c=0.5)

(a) il gruppo protettivo ftalimidico e' stato rimosso mediante riscaldamento a ricadere per 4 ore con idrazina idrata in una miscela di EtOH al 95%/  
1,2-dicloroetano in rapporto 9:1; successivamente e' stato aggiunto HCl al 37% fino a pH = 1 e la reazione e' stata scaldata a refluxo 1 ora.

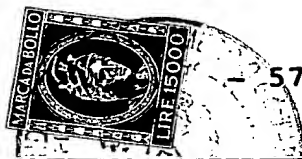


TABELLA 3 (continua)

Ea.	(II)	(III)	(I)	Stereo chimica	Formula Molecolare	Peso Molecolare	Resa (%)	p.f. (°C) (solv. crist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
69				(S)	$C_{25}H_{23}N_3O$	381.48	78	153-155 (iPrOH/ iPr <sub>2</sub> O)	- 68.0 (c=0.5)
70				(S)	$C_{25}H_{21}ClN_2O$	400.91	58	137-139 (toluene/ esano)	- 40.5 (c=0.5)
71				(S)	$C_{25}H_{21}BrN_2O$	445.37	20	119-122 (toluene/ esano)	- 41.4 (c=0.5)
72				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380.49	59	165-166 (iPrOH)	
73				(S)	$C_{25}H_{22}N_2O$	366.46	77	140-141 (iPrOH)	- 26.7

TABELLA 3 (continua)

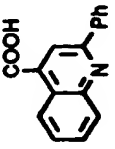
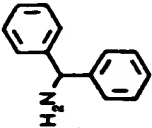
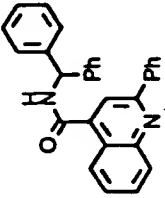
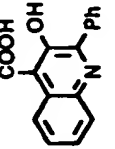
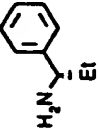
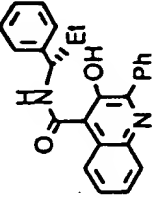
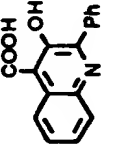
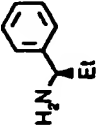
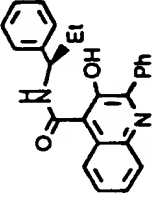
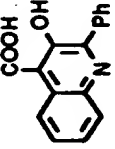
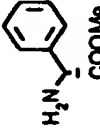
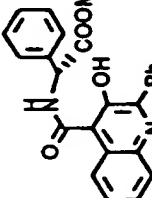
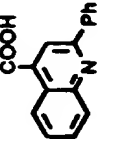
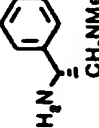
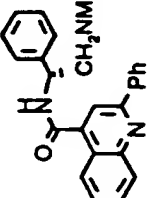
Ea.	(II)	(III)	(I)	Stereo chimica	Formula Molecolare	Peso Molecolare	Resa (%)	p.f. (°C) (solv. crist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
74				(R)	$C_{25}H_{22}N_2O$	366.46	51	151-152 (iPrOH)	+ 26.6
75				(R,S)	$C_{25}H_{19}FN_2O_3$	414.44	44	174-176 (toluene/ EtOAc)	
76				(R,S)	$C_{25}H_{26}N_2O_3$	402.50	53	151-153 (EtOAc)	
77				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430.90	68	161-163 (toluene/ esano)	
78				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430.90	43	175-178 (toluene/ esano)	



TABELLA 3 (continua)

Es.	(II)	(III)	(I)	Stereo chimica	Formula Molecolare	Peso Molecolare	Resa (%)	p.f. (°C) (solv. crist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
79				(R,S)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382.47	47	168-169 (toluene)	
80				(R,S)	$C_{27}H_{22}N_2O_5$	454.49	16	193-194 (toluene)	
81				(R,S)	$C_{25}H_{20}N_2O_4$	412.40	32	178-180 (toluene)	
82				(R,S)	$C_{25}H_{18}Cl_2N_2O_3$	465.34	61	142-143 (iPrOH)	
83				(R)	$C_{25}H_{20}N_2O_4 \cdot HCl$	448.88	50	140 dec. (Me <sub>2</sub> CO)	-7

TABELLA 3 (continua)

Es.	(II)	(III)	(I)	Stereo chimica	Formula Molecolare	Peso Molecolare	Resa (%)	p.f. (°C) (solv. crist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
84				--	$C_{29}H_{22}N_2O$	414.51	42	182-184 (EtOAc)	
85				(S)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382.47	66	122-125 (iPr <sub>2</sub> O)	- 28.4 (c=0.5)
86				(R)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382.47	66	122-125 (esano/ EtOAc)	+ 27.2 (c=0.5)
87				(R)	$C_{25}H_{20}N_2O_4$	412.45	70	125-127 (iPr <sub>2</sub> O)	- 50 (c=0.5)
88				(R)	$C_{26}H_{25}N_3O$	395.51	26	133-135 (iPr <sub>2</sub> O/ iPrOH)	- 11.2 (c=0.5)

I composti degli Esempi 89-92 di formula generale (I) (raggruppati nella Tabella 4 a seguire) sono stati sintetizzati partendo da altri composti di formula (I) (più precisamente dai composti di formula (Ic)), seguendo la procedura sintetica descritta nell'Esempio 10 (per i composti degli Esempi 89, 90 e 91) e nell'Esempio 9 (per il composto dell'Esempio 92). Le rese di reazione sono state calcolate sul prodotto purificato, ma non cristallizzato. I dati analitici e spettroscopici dei composti degli esempi 89-92 sono raggruppati nella Tabella

5

Tabella 4

(Ic)  $\longrightarrow$  (I)

Es.	(Ic)	(I)	Stereo chimica	Formula Molecolare	Peso Molecolare	Resa (%)	p.f. (°C) (solv. crist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
89			(R,S)	$C_{26}H_{23}N_3O_2$	409.49	22	219-221 (iPrOH /EtOH)	
90			(R,S)	$C_{24}H_{19}N_3O_2$	381.43	95	237-238 (iPrOH /EtOH)	
91			(R,S)	$C_{28}H_{25}N_3O_2$	435.53	69	199-200 (iPrOH)	

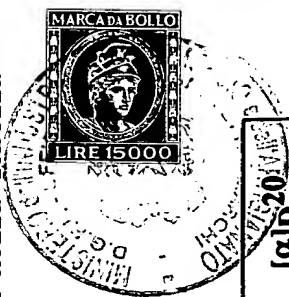


TABELLA 4 (continua)

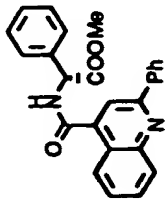
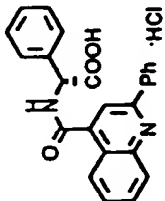
Es.	(Ic)	(I)	Stereo chimica	Formula Molecolare	Peso Molecolare	Resa (%)	p.f. (°C) (solv. crist.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
92			(R)	$C_{24}H_{18}N_2O_3$ ·HCl	418.88	94	203-205 (acetone)	- 40.0 (c=0.5)

TABELLA 5. Dati analitici e spettroscopici degli Esempi 16-92

Es.	Analisi Elementare	IR (KBr); $\text{cm}^{-1}$	MS (EI; sorgente 200° C; 70 eV; 200 $\mu\text{A}$ )	300 MHz $^1\text{H}$ NMR (DMSO), 303 K
16		3240; 1750; 1640; 1595; 1545	398 (M+); 232; 204	9.40 (d,1H); 8.30 (d,2H); 8.18 (d,1H); 8.13 (d,1H); 8.10 (s,1H); 7.83 (dd,1H); 7.66 (dd,1H); 7.63-7.51 (m,3H); 5.87 (s br,1H); 5.70 (m,2H); 5.12 (d,1H); 3.80 (s,3H); 2.92-2.60 (m,4H).
17	Teorico C,78.51; H,5.80; N,7.32 Trovato C,78.27; H,5.83; N,7.24	3400; 3200; 1640; 1595; 1532	337 (M-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH)+; 232; 204	9.20 (d,1H); 8.31 (d,2H); 8.14 (d,1H); 8.08 (s,1H); 8.04 (d,1H); 7.82 (dd,1H); 7.64-7.51 (m,4H); 7.47 (d,2H); 7.37 (dd,2H); 7.27 (dd,1H); 5.10 (dd,1H); 4.81 (d,1H); 4.13 (dq,1H); 1.18 (t,3H).
18	Teorico C,78.76; H,6.10; N,7.07 Trovato C,78.60; H,6.08; N,7.00	3260; 3220; * 1632; 1550	396 (M+); 367; 262; 219	9.24 (d,1H); 8.07 (d,1H); 7.97 (dd,2H); 7.76-7.70 (m,1H); 7.62-7.51 (m,5H); 7.46 (d,2H); 7.39 (dd,2H); 7.29 (dd,1H); 5.10 (dt,1H); 3.52 (s,3H); 1.82 (dq,2H); 1.00 (t,3H).
19	Teorico C,82.43; H,7.16; N,6.63 Trovato C,82.31; H,7.20; N,6.58	3240; 1630; 1540	423 (MH+) •	(353 K): 8.89 (d br,1H); 8.00 (d,1H); 7.70 (dd,1H); 7.60-7.42 (m,9H); 7.36 (dd,2H); 7.28 (dd,1H); 5.13 (dt,1H); 2.66 (m,2H); 1.90 (ddq,2H); 1.30 (m,2H); 1.00 (t,3H); 0.95 (m,2H); 0.57 (t br,3H).
20	Teorico C,77.04; H,5.54; N,6.42 Trovato C,76.81; H,5.54; N,6.35	3290; 1760; 1645; 1590; 1532	436 (M+); 377; 272; 271	(353 K): 9.50 (d,1H); 8.08 (d,1H); 7.88 (d,1H); 7.80-7.72 (m,2H); 7.60 (dd,1H); 7.52 (dd,2H); 7.47-7.30 (m,6H); 5.90 (d,1H); 2.60 (t,2H); 2.57 (t,2H); 2.26-2.06 (m,2H).
21	Teorico C,82.63; H,7.61; N,6.22 Trovato C,82.84; H,7.64; N,6.16	3270; 1635; 1550 *	450 (M+); 421; 316	(373 K): 8.71 (d br,1H); 7.99 (d,1H); 7.70 (m,2H); 7.52-7.42 (m,8H); 7.37 (dd,2H); 7.27 (dd,1H); 5.12 (dt,1H); 2.67 (dd,2H); 1.91 (ddq,2H); 1.36-1.26 (m,2H); 1.12-1.02 (m,2H); 1.00 (t,3H); 1.00-0.90 (m,4H); 0.76 (t,3H).

TABELLA 5 (continua)

Es.	Analisi Elementare	IR (KBr); cm <sup>-1</sup>	MS (EI; sorgente 200° C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz <sup>1</sup> H NMR (DMSO), 303 K
22	Teorico C,82.07; H,6.36; N,7.36 Trovato C,81.95; H,6.33; N,7.30	3260; 1630; 1535	380 (M+); 351; 246; 218	(353 K); 8.90 (d br, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.72 (dd, 1H); 7.65 (d br, 1H); 7.60-7.49 (m, 6H); 7.46 (d, 2H); 7.38 (dd, 2H); 7.24 (dd, 1H); 5.12 (dt, 1H); 2.30 (s, 3H); 1.98-1.78 (m, 2H); 0.99 (t, 3H).
23	Teorico C,82.07; H,6.36; N,7.36 Trovato C,81.80; H,6.37; N,7.30	3260; 1630; 1535	380 (M+); 351; 246; 218	(353 K); 8.90 (d br, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.72 (dd, 1H); 7.65 (d br, 1H); 7.60-7.49 (m, 6H); 7.46 (d, 2H); 7.38 (dd, 2H); 7.24 (dd, 1H); 5.12 (dt, 1H); 2.30 (s, 3H); 1.98-1.78 (m, 2H); 0.99 (t, 3H).
24	Teorico C,73.22; H,5.20; N,6.57 Trovato C,72.88; H,5.25; N,6.44	3282; 1750; 1640; 1530	426 (M+); 367; 277	9.65 (d, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.11 (d, 1H); 7.96 (s, 1H); 7.83 (dd, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.54-7.46 (m, 3H); 7.44-7.33 (m, 3H); 7.22 (d, 1H); 7.13 (dd, 1H); 5.80 (d, 1H); 3.87 (s, 1H); 3.71 (s, 3H).
25	Teorico C,84.13; H,5.92; N,6.33 Trovato C,82.28; H,5.86; N,6.19	3250; 1630; 1545	442 (M+); 413; 308; 280	8.86 (d, 1H); 8.13 (d, 1H); 7.83 (dd, 1H); 7.71-7.59 (m, 2H); 7.31-7.14 (m, 12H); 7.04 (d br, 2H); 4.75 (dt, 1H); 1.58-1.42 (m, 2H); 0.63 (t br, 3H).
26	Teorico C,72.45; H,4.62; N,6.76 Trovato C,72.19; H,4.66; N,6.69	3320; 1745; 1650; 1595	414 (M+); 355; 250; 222	9.70 (d, 1H); 8.21 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 8.07 (dd, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.86 (dd, 1H); 7.72 (dd, 1H); 7.64-7.55 (m, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.45-7.34 (m, 4H); 5.80 (d, 1H); 3.75 (s, 3H).
27	Teorico C,69.03; H,4.62; N,6.44 Trovato C,68.97; H,4.63; N,6.43	3250; 1650; 1585; 1550	434 (M+); 405; 232; 204	9.50 (d, 1H); 8.31 (d, 2H); 8.15 (d, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.64-7.52 (m, 4H); 7.46 (dd, 1H); 4.11 (dt, 1H); 1.83 (dq, 2H); 0.98 (t, 3H).
28	Teorico C,78.24; H,5.47; N,7.60 Trovato C,78.49; H,5.58; N,7.41	3260; 1645; 1590; 1550	368 (M+); 337; 232; 204	9.22 (d, 1H); 8.33 (d, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.13 (d, 2H); 7.81 (dd, 1H); 7.64-7.51 (m, 4H); 7.46 (d, 2H); 7.37 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 5.21 (dt, 1H); 5.05 (t, 1H); 3.71 (dd, 2H).

TABELLA 5 (continua)

Es.	Analisi Elementare	IR (KBr); cm <sup>-1</sup>	MS (EI; sorgente 200° C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz <sup>1</sup> H NMR (DMSO), 303 K
29	Teorico C,81.93; H,6.05; N,7.64 Trovato C,81.79; H,6.06; N,7.62	3260; 1650; 1595; 1550	366 (M+); 337; 232; 204	9.24 (d,1H); 8.30 (d,2H); 8.14 (d,1H); 8.09 (s,1H); 8.02 (d,1H); 7.82 (dd,1H); 7.63-7.51 (m,4H); 7.46 (d,2H); 7.38 (dd,2H); 7.24 (dd,1H); 5.14 (dt,1H); 1.95-1.78 (m,2H); 0.98 (t,3H).
30	Teorico C,76.08; H,5.40; N,6.83 Trovato C,75.88; H,5.37; N,7.08	3260; 1755; 1735; 1640; 1580; 1530	410 (M+); 351; 261; 246; 217	9.70 (d,1H); 8.02 (d,1H); 7.76 (dd,1H); 7.70-7.47 (m,9H); 7.47-7.34 (m,3H); 6.82 (d,1H); 3.75 (s,3H); 2.32 (s br,3H).
31	Teorico C,82.08; H,6.36; N,7.36 Trovato C,81.82; H,6.34; N,7.33	3220; 1630; 1550	380 (M+); 351; 246; 217	(353 K): 9.00 (d,1H); 8.01 (d,1H); 7.37 (dd,1H); 7.60-7.48 (m,7H); 7.45 (d,2H); 7.38 (dd,2H); 7.28 (dd,1H); 5.10 (dt,1H); 2.28 (s,3H); 2.00-1.80 (m,2H); 1.00 (t,3H).
32	Teorico C,69.69; H,4.45; N,6.50 Trovato C,69.58; H,4.49; N,6.49	3270; 1750; 1670; 1595; 1520	430 (M+); 371; 266; 238; 203	9.78 (d,1H); 8.29 (d,2H); 8.24 (d,1H); 8.19 (d,1H); 8.16 (s,1H); 7.73 (dd,1H); 7.61-7.49 (m,5H); 7.47-7.36 (m,3H); 5.80 (d,1H); 3.79 (s,3H).
33	Teorico C,76.49; H,5.40; N,6.82 Trovato C,76.74; H,5.40; N,6.88	3240; 1750; 1665; 1590; 1510; 1500	410 (M+); 351; 246; 218	9.70 (d,1H); 8.26 (d,2H); 8.08 (s,1H); 8.03 (d,1H); 7.96 (s,1H); 7.68 (dd,1H); 7.60-7.50 (m,5H); 7.48-7.36 (m,3H); 5.80 (d,1H); 3.79 (s,3H); 2.50 (s,3H).
34	Teorico C,78.51; H,5.79; N,7.32 Trovato C,78.78; H,5.78; N,7.23	3220; 1740; 1695; 1535	382 (M+); 337; 232; 204	9.35 (d,1H); 8.32 (d,2H); 8.14 (d,1H); 8.11 (d,1H); 8.10 (s,1H); 7.84 (dd,1H); 7.64 (dd,1H); 7.61-7.54 (m,3H); 7.50 (d,2H); 7.40 (dd,2H); 7.30 (dd,1H); 5.41 (dt,1H); 3.73-3.60 (m,2H); 3.36 (s,3H).
35	Teorico C,69.69; H,4.45; N,6.50 Trovato C,70.27; H,4.46; N,6.45	3240; 1750; 1670; 1590; 1550; 1500	430 (M+); 371; 266; 238; 203	9.80 (d,1H); 8.29 (d,2H); 8.27 (d,1H); 8.21 (s,1H); 8.16 (d,1H); 7.86 (dd,1H); 7.61-7.51 (m,5H); 7.48-7.38 (m,3H); 5.80 (d,1H); 3.75 (s,3H).
36	Teorico C,76.40; H,5.70; N,6.60 Trovato C,76.44; H,5.72; N,6.62	3240; 1760; 1640; 1540	425 (MH+) <sup>*</sup>	(353 K): 9.52 (d,1H); 8.01 (d,1H); 7.89 (s br,1H); 7.74 (dd,1H); 7.60 (dd,1H); 7.54-7.48 (m,7H); 7.44-7.33 (m,3H); 4.88 (d,1H); 3.78 (s,3H); 2.91-2.68 (m,2H); 0.91 (t,3H).

TABELLA 5 (continua)

Es.	Analisi Elementare	IR (KBr); cm <sup>-1</sup>	MS (EI; sorgente 200° C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz <sup>1</sup> H NMR (DMSO), 303 K
37	Teorico C,82.08; H,6.36; N,7.36 Trovato C,82.21; H,6.39; N,7.34	3300; 1635; 1590; 1545	380 (M+); 337; 232; 204	9.28 (d,1H); 8.14 (d,1H); 8.07 (s,1H); 8.01 (d,1H); 7.82 (dd,1H); 7.64-7.51 (m,4H); 7.46 (d,2H); 7.39 (dd,2H); 7.28 (dd,1H); 5.15 (dt,1H); 1.94-1.69 (m,2H); 1.54-1.29 (m,2H); 0.95 (t,3H).
38	Teorico C,82.20; H,6.64; N,7.10 Trovato C,82.34; H,6.64; N,7.07	3240; 1640; 1550	395 (MH+); Cl; gas reagente metano; P 5000 mTorr; sorgente 150 °C	(353 K): 8.91 (d,1H); 8.00 (d,1H); 7.71 (dd,1H); 7.68-7.48 (m,7H); 7.45 (d,2H); 7.39 (dd,2H); 7.29 (dd,1H); 5.11 (dt,1H); 2.78-2.62 (m,2H); 2.00-1.80 (m,2H); 1.00 (t,3H); 0.90 (t br,3H).
39	Teorico C,77.48; H,4.93; N,8.21 Trovato C,77.25; H,4.99; N,8.07	3330; 1790; 1720; 1665; 1530	511 (M+); 482; 377; 349; 321	(353 K): 8.90 (d,1H); 8.20 (d,1H); 7.94 (dd,1H); 7.88-6.90 (m,5H); 7.74 (d,1H); 7.69 (dd,1H); 7.48-7.42 (m,2H); 7.36-7.31 (m,3H); 7.25-7.20 (m,2H); 7.18-7.10 (m,2H); 4.85 (dt,1H); 1.73 (ddq,1H); 0.82 (t,3H).
40	Teorico C,82.32; H,6.91; N,6.86 Trovato C,82.02; H,6.95; N,6.90	3250; 1635; 1550	408 (M+); 379, 289, 274; 246	(373 K): 8.72 (d,1H); 8.00 (d,1H); 7.70 (dd,1H); 7.55-7.42 (m,9H); 7.38 (dd,2H); 7.28 (dd,1H); 5.15 (dt,1H); 2.66 (dd,2H); 1.94 (ddq,2H); 1.33 (m,2H); 1.01 (t,3H); 0.56 (t,3H).
41	Teorico C,58.02; H,4.12; N,5.20; Br,29.69 Trovato C,58.14; H,4.18; N,5.22; Br,29.44	3250; 1650; 1540	537/539/541 (MH+) <sup>*</sup>	(353 K): 8.95 (d,1H); 7.96 (d,1H); 7.83 (dd,1H); 7.76 (d,1H); 7.71 (d,2H); 7.55 (d,2H); 7.45 (dd,2H); 7.39 (dd,2H); 7.30 (dd,1H); 5.10 (dt,1H); 2.92 (s,3H); 2.30 (s,3H); 1.88 (ddq,2H); 1.01 (t,3H).
42	Teorico C,67.98; H,5.04; N,6.10; Br,17.39 Trovato C,68.04; H,5.02; N,6.05; Br,17.26	3260; 1640; 1540	459/461 (MH+) <sup>*</sup>	(353 K): 8.94 (d br,1H); 7.96 (d,1H); 7.81 (dd,1H); 7.76 (d,1H); 7.60-7.49 (m,4H); 7.45 (d,2H); 7.40 (dd,2H); 7.30 (dd,1H); 5.10 (dt,1H); 2.30 (s,3H); 1.89 (ddq,2H); 1.01 (t,3H).
43	Teorico C,73.22; H,5.20; N,6.57 Trovato C,73.41; H,5.39; N,6.61	3200; 1750; 1665; 1620; 1520	426 (M+); 367; 262; 234	9.70 (d,1H); 8.24 (d,2H); 8.08 (s,1H); 8.05 (d,1H); 7.61 (d,1H); 7.58-7.35 (m,9H); 5.80 (d,1H); 3.89 (s,3H); 3.74 (s,3H).



TABELLA 5 (continua)

Es.	Analisi Elementare	IR (KBr); cm <sup>-1</sup>	MS (EI; sorgente 200° C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz <sup>1</sup> H NMR (DMSO), 303 K
44	Teorico C,74.30; H,4.62; N,6.42 Trovato C,74.28; H,4.61; N,6.41	3200; 1750; 1660; 1590; 1550; 1525; 1500	436 (M+); 337; 272; 244	9.80 (d,1H); 8.18 (d,1H); 8.11 (d,1H); 8.09 (s,1H); 7.90 (s,1H); 7.87 (dd,1H); 7.80 (d,1H); 7.77 (d,1H); 7.67 (dd,1H); 7.54 (d,2H); 7.47-7.31 (m,5H); 5.80 (d,1H); 3.78 (s,3H).
45	Teorico C,84.08; H,5.65; N,6.54 Trovato C,84.13; H,5.65; N,6.51	3320; 1635; 1590; 1530	337 (M-C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> ) <sup>+</sup> ; 232; 204; 91	9.32 (ABXY, 1H); 8.22 (d,2H); 8.09 (d,1H); 7.78 (dd,1H); 7.77 (s,1H); 7.64-7.52 (m,6H); 7.50-7.28 (m,9H); 5.53 (ABXY, 1H); 3.20 (ABXY, 1H); 3.16 (ABXY, 1H).
46	Teorico C,70.91; H,4.22; N,6.89; F,14.02 Trovato C,70.86; H,4.17; N,6.92; F,13.88	3300; 1655; 1590; 1540; 1500	406 (M+); 386; 232; 204	10.15 (d,1H); 8.30 (dd,2H); 8.18 (d,1H); 8.10 (s,1H); 7.98 (d,1H); 7.86 (dd,1H); 7.75-7.42 (m,9H); 6.21 (m,1H).
47	Teorico C,78.74; H,6.10; N,7.06 Trovato C,78.72; H,6.10; N,7.01	3250; 1635; 1550; 1500	396 (M+); 367; 262; 219	9.24 (d,1H); 8.07 (d,1H); 7.97 (dd,2H); 7.76-7.70 (m,1H); 7.62-7.51 (m,5H); 7.46 (d,2H); 7.39 (dd,2H); 7.29 (dd,1H); 5.10 (dt,1H); 3.52 (s,3H); 1.82 (dq,2H); 1.00 (t,3H).
48	Teorico C,82.18; H,6.64; N,7.10 Trovato C,81.93; H,6.64; N,7.05	3250; 1630; 1540; 1500	394 (M+); 365; 275; 260	(353 K); 8.90 (d br, 1H); 8.00 (d,1H); 7.70 (dd,1H); 7.56-7.42 (m,9H); 7.38 (dd,2H); 7.29 (dd,1H); 5.13 (dt,1H); 2.72 (m,2H); 1.90 (ddq,2H); 1.00 (t,3H); 0.90 (t br,3H).
49	Teorico C,74.90; H,5.28; N,6.99 Trovato C,74.67; H,5.33; N,7.03	3270; 1645; 1590; 1550; 1495; 770	400 (M+); 371; 232; 204	9.20 (d,1H); 8.32 (d,2H); 8.08 (dd,2H); 8.06 (s,1H); 7.82 (t,1H); 7.65-7.40 (m,8H); 5.00 (dt,1H); 1.93-1.73 (m,2H); 0.98 (t,3H).
50	Teorico C,76.08; H,5.40; N,6.82 Trovato C,76.16; H,5.42; N,6.84	1750; 1640; 1595; 1550	411 (MH <sup>+</sup> ); 232; 204*	8.32 (d,2H); 8.16 (d,1H); 8.10 (s,1H); 7.88 (dd,1H); 7.71 (dd,1H); 7.60-7.42 (m,9H); 3.86 (s,3H); 2.56 (s,3H).

TABELLA 5 (continua)

Es.	Analisi Elementare	IR (KBr); cm <sup>-1</sup>	MS (EI; sorgente 200° C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz <sup>1</sup> H NMR (DMSO), 303 K
51	Teorico C,68.64; H,4.51; N,6.96 Trovato C,68.52; H,4.53; N,6.94	3290; 1740; 1640; 1590; 1530	402 (M+); 343; 238; 210	9.72 (d,1H); 8.47 (dd,1H); 8.15 (d,1H); 8.07 (d,1H); 8.05 (s,1H); 7.96 (dd,1H); 7.81 (dd,1H); 7.71 (dd,1H); 7.62 (dd,1H); 7.53 (d,2H); 7.46-7.36 (m,3H); 5.78 (d,1H); 3.78 (s,3H).
52	Teorico C,76.76; H,5.25; N,6.63 Trovato C,76.39; H,5.25; N,6.55	3250; 1750; 1660; 1590; 1520	422 (M+); 258; 230	9.70 (d,1H); 8.45 (dd,1H); 8.18 (d,1H); 7.80-7.38 (m,11H); 5.83 (d,1H); 3.79 (s,3H); 3.20-2.80 (s br,4H).
53	Teorico C,71.68; H,4.97; N,10.90 Trovato C,71.39; H,4.99; N,10.81	3410; 3250; 1740; 1678; 1600*	385 (M+); 221; 193	11.68 (s br,1H); 9.71 (d,1H); 8.17 (d,1H); 7.99 (d,1H); 7.86 (s,1H); 7.66 (dd,1H); 7.58-7.35 (m,6H); 7.00 (s br,2H); 6.22 (s br,1H); 5.75 (d,1H); 3.73 (s,3H).
54	Teorico C,65.50; H,4.25; N,10.42 Trovato C,65.48; H,4.22; N,10.38	3300; 1755; 1645; 1585; 1530	344 (M-COOCH <sub>3</sub> )+; 239; 211	9.82 (d,1H); 8.28 (s,1H); 8.19 (d,1H); 8.14 (d,1H); 8.10 (d,1H); 8.00 (d,1H); 7.88 (dd,1H); 7.73 (dd,1H); 7.53 (d,2H); 7.47-7.36 (m,3H); 5.80 (d,1H); 3.78 (s,3H).
55	Teorico C,82.39; H,5.53; N,7.69 Trovato C,82.31; H,5.52; N,7.65	3240; 1640; 1590; 1545	365 (MH)+•	9.20 (d,1H); 8.31 (d,2H); 8.27 (d,1H); 8.16 (s,1H); 8.14 (d,1H); 7.85 (dd,1H); 7.68 (dd,1H); 7.62-7.46 (m,4H); 7.32-7.23 (m,3H); 5.69 (dt,1H); 3.08-2.85 (m,2H); 2.64-2.52 (m,1H); 2.10-1.96 (m,1H).
56	Teorico C,82.20; H,6.64; N,7.10 Trovato C,82.29; H,6.66; N,7.05	3270; 1640; 1590; 1540	394 (M+); 337; 232; 204	9.12 (d,1H); 8.30 (d,2H); 8.14 (d,1H); 8.07 (s,1H); 8.02 (d,1H); 7.82 (dd,1H); 7.64-7.52 (m,4H); 7.46 (d,2H); 7.39 (dd,2H); 7.28 (dd,1H); 5.13 (dt,1H); 1.96-1.71 (m,2H); 1.48-1.27 (m,4H); 0.9 (t,3H).
57	Teorico C,76.08; H,5.40; N,6.82 Trovato C,75.92; H,5.44; N,6.77	3300; 1752; 1642; 1590; 1530	410 (M+); 351; 246; 218; 203	9.74 (d,1H); 8.20 (d,2H); 8.18 (d,1H); 8.12 (d,1H); 8.08 (s,1H); 7.82 (dd,1H); 7.64 (dd,1H); 7.54 (d,2H); 7.47-7.36 (m,5H); 5.8 (d,1H); 3.79 (s,3H); 2.40 (s,3H).

TABELLA 5 (continua)

Es.	Analisi Elementare	IR (KBr); cm <sup>-1</sup>	MS (EI; sorgente 200° C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz <sup>1</sup> H NMR (DMSO), 303 K
58	Teorico C,82.53; H,7.39; N,6.42 Trovato C,82.59; H,7.45; N,6.39	3260; 1650; 1590; 1550; 1540	337 (M-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> )+; 249; 232; 204	9.28 (d,1H); 8.29 (d,2H); 8.14 (d,1H); 8.07 (s,1H); 8.02 (d,1H); 7.82 (dd,1H); 7.64-7.52 (m,4H); 7.46 (d,2H); 7.38 (dd,2H); 7.28 (dd,1H); 5.14 (dt,1H); 1.98-1.71 (m,2H); 1.30-1.20 (m,10H); 0.86 (t br,3H).
59	Teorico C,76.08; H,5.40; N,6.82 Trovato C,76.21; H,5.40; N,6.79	3400-3100; 1742; 1665; 1590; 1530	410 (M+); 261; 218	9.70 (d,1H); 8.22 (d,1H); 8.10 (d,1H); 7.84 (dd,1H); 7.70 (dd,1H); 7.67 (s,1H); 7.56 (d,1H); 7.50 (dd,2H); 7.45-7.33 (m,5H); 5.80 (d,1H); 3.78 (s,3H); 2.42 (s,3H).
60	Teorico C,73.22; H,5.20; N,6.57 Trovato C,72.89; H,5.20; N,6.48	3300; 1750; 1645; 1590; 1520	426 (M+); 367; 262; 234; 219; 191	9.72 (d,1H); 8.25 (d,2H); 8.17 (d,1H); 8.09 (d,1H); 8.07 (s,1H); 7.80 (dd,1H); 7.62 (dd,1H); 7.54 (dd,2H); 7.46-7.36 (m,3H); 7.12 (d,2H); 5.80 (d,1H); 3.89 (s,3H); 3.75 (s,3H).
61	Teorico C,82.62; H,6.16; N,7.14 Trovato C,82.76; H,6.18; N,7.19	3230; 1640; 1590; 1550 *	392 (M+); 249; 232, 204	9.00 (s,1H); 8.32 (dd,2H); 8.13 (d,1H); 8.05 (s,1H); 7.93 (d,1H); 7.81 (dd,1H); 7.64-7.52 (m,6H); 7.39 (dd,2H); 7.26 (dd,1H); 2.61-2.50 (m,2H); 2.10-2.00 (m,2H); 2.00-1.75 (m,4H).
62	Teorico C,72.80; H,4.89; N,6.79 Trovato C,72.86; H,4.91; N,6.75	3500-3100; 1750; 1670; 1640; 1590	412 (M+); 353; 248; 220	9.90 (s,1H); 9.70 (d,1H); 8.14 (d,2H); 8.14 (d,1H); 8.06 (d,1H); 8.01 (s,1H); 7.78 (dd,1H); 7.60 (dd,1H); 7.53 (dd,2H); 7.46-7.35 (m,3H); 6.94 (d,2H); 5.80 (d,3H); 3.75 (s,3H).
63	Teorico C,70.90; H,4.58; N,6.36 Trovato C,70.73; H,4.59; N,6.35	3350; 1735; 1655; 1590	440 (M+); 381; 276; 248	9.70 (d,1H); 8.17 (d,1H); 8.09 (d,1H); 8.06 (s,1H); 7.88 (d,1H); 7.85 (dd,1H); 7.80 (dd,1H); 7.62 (dd,1H); 7.42 (dd,2H); 7.46-7.36 (m,3H); 7.10 (d,2H); 6.13 (s,2H); 5.73 (d,1H); 3.73 (s,3H).
64	Teorico C,81.94; H,6.05; N,7.64 Trovato C,82.02; H,6.07; N,7.60	3220; 1640; 1590; 1545	366 (M+); 351; 248; 232; 204	9.01 (s br,1H); 8.34 (dd,2H); 8.15 (s,1H); 8.13 (d,1H); 8.01 (d,1H); 7.81 (dd,1H); 7.66-7.52 (m,6H); 7.39 (dd,2H); 7.25 (dd,1H).



TABELLA 5 (continua)

Es.	Analisi Elementare	IR (KBr); $\text{cm}^{-1}$	MS (EI; sorgente 200° C; 70 eV; 200 $\mu\text{A}$ )	300 MHz $^1\text{H}$ NMR (DMSO), 303 K
65	Teorico C,82.07; H,6.36; N,7.36 Trovato C,82.15; H,6.36; N,7.41	3320; 1640; 1590; 1530	380 (M+); 351; 232; 204	9.20 (d,1H); 8.29 (dd,2H); 8.14 (d,1H); 8.06 (s,1H); 8.03 (d,1H); 7.81 (dd,1H); 7.64-7.50 (m,4H); 7.34 (d,2H); 7.19 (d,2H); 5.00 (dt,1H); 2.30 (s,3H); 1.93-1.73 (m,2H); 0.98 (t,3H).
66	Teorico C,71.68; H,4.97; N,10.90 Trovato C,70.42; H,4.99; N,10.56	3360; 3240; 1750; 1630; 1600; 1560	385 (M+); 326; 221; 193	11.20 (s br,1H); 9.65 (d,1H); 8.05 (d,1H); 7.93 (d,1H); 7.78 (s,1H); 7.70 (dd,1H); 7.67 (m,1H); 7.55-7.34 (m,6H); 6.87 (m,1H); 6.80 (m,1H); 6.77 (d,1H); 3.75 (s,3H).
67	Teorico C,64.53; H,3.90; N,6.02; Cl,15.24 Trovato C,64.59; H,3.95; N,5.94; Cl,15.03	3200; 1755; 1635; 1590; 1535	464 (M+); 405; 300; 272; 237	9.70 (d,1H); 8.55 (d,1H); 8.30 (dd,1H); 8.22 (d,1H); 8.21 (s,1H); 8.17 (d,1H); 7.86 (dd,1H); 7.84 (d,1H); 7.70 (dd,1H); 7.54 (dd,2H); 7.47-7.36 (m,3H); 5.78 (d,1H); 3.74 (s,3H).
68		3300; 1635; 1590; 1530; 1495; 770	338; 337; 255; 233; 232; 204	9.18 (d br,1H); 8.35 (d,2H); 8.20 (s,1H); 8.13 (d,1H); 8.07 (d,1H); 7.81 (dd,1H); 7.63-7.51 (m,4H); 7.44 (d,2H); 7.38 (dd,2H); 7.28 (dd,1H); 5.08 (dt br,1H); 2.89 (d,2H); 1.60 (s br,2H).
69	Teorico C,78.71; H,6.08; N,11.01 Trovato C,78.45; H,6.10; N,10.96	3490; 3380; 3260; 1630; 1600	381 (M+); 352; 247; 219; 218	9.20 (d,1H); 7.87 (m,1H); 7.70 (d,2H); 7.59-7.26 (m,11H); 5.08 (dt,1H); 4.80 (s br, 2H); 2.81 (dq,2H); 0.95 (t,3H).
70	Teorico C,74.90; H,5.28; N,6.99; Cl,8.84 Trovato C,74.88; H,5.25; N,6.98; Cl,8.92	3230; 1640; 1550	400 (M+); 371; 266; 238; 203	9.37 (d,1H); 8.10 (d,1H); 7.85 (dd,1H); 7.75-7.35 (m,12H); 5.07 (dt,1H); 1.80 (dq,2H); 0.98 (t,3H).

TABELLA 5 (continua)

Es.	Analisi Elementare	IR (KBr); cm <sup>-1</sup>	MS (EI; sorgente 200° C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz <sup>1</sup> H NMR (DMSO), 303 K
71	Teorico C,67.42; H,4.75; N,6.29; Br,17.94 Trovato C,67.57; H,4.80; N,6.31; Br,18.00	3240; 1640; 1545	444/446 (M+); 415/417; 310/312; 203	9.35 (d,1H); 8.10 (d,1H); 7.85 (dd br,1H); 7.70-7.30 (m,12H); 5.05 (dt,1H); 1.81 (dq,2H); 0.99 (t,3H).
72	Teorico C,82.07; H,6.36; N,7.36 Trovato C,82.00; H,6.36; N,7.33	3240; 1630; 1590; 1545	381 (MH)+; TSP, acetato d'ammonio (50 mM)/acetone nitrile 60 : 40 come eluente; sorgente 250 °C	9.24 (d,1H); 8.29 (d,2H); 8.14 (d,1H); 8.01 (s,1H); 7.96 (d,1H); 7.81 (dd,1H); 7.64-7.51 (m,4H); 7.47-7.36 (m,4H); 7.29 (dd,1H); 4.90 (dd,1H); 2.19-2.02 (m,1H); 1.08 (d,3H); 0.80 (d,3H).
73	Teorico C,81.94; H,6.05; N,7.64 Trovato C,79.33; H,5.82; N,7.34	3320; 1635; 1590; 1535	366 (M+); 337; 232; 204	9.24 (d,1H); 8.30 (d,2H); 8.14 (d,1H); 8.09 (s,1H); 8.02 (d,1H); 7.82 (dd,1H); 7.63-7.51 (m,4H); 7.46 (d,2H); 7.38 (dd,2H); 7.24 (dd,1H); 5.14 (dt,1H); 1.95-1.78 (m,2H); 0.98 (t,3H).
74	Teorico C,81.94; H,6.05; N,7.64 Trovato C,82.08; H,6.09; N,7.59	3280; 1637; 1590; 1540	366 (M+); 337; 232; 204	9.24 (d,1H); 8.30 (d,2H); 8.14 (d,1H); 8.09 (s,1H); 8.02 (d,1H); 7.82 (dd,1H); 7.63-7.51 (m,4H); 7.46 (d,2H); 7.38 (dd,2H); 7.24 (dd,1H); 5.14 (dt,1H); 1.95-1.78 (m,2H); 0.98 (t,3H).
75	Teorico C,72.45; H,4.62; N,6.76 Trovato C,72.28; H,4.59; N,6.79	3280; 1740; 1650; 1630; 1550	414 (M+); 355; 250; 222	9.75 (d,1H); 8.28 (dd,2H); 8.21 (dd,1H); 8.2 (s,1H); 7.95 (dd,1H); 7.77 (ddd,1H); 7.61-7.50 (m,5H); 7.47-7.36 (m,3H); 5.80 (d,1H); 3.74 (s,3H).
76	Teorico C,74.60; H,6.51; N,6.96 Trovato C,74.32; H,6.50; N,6.90	1740; 1665; 1595; 1535	402 (M+); 238; 210	9.61 (d,1H); 8.11 (d,1H); 7.99 (d,1H); 7.75 (dd,1H); 7.59 (dd,1H); 7.50 (d,2H); 7.47-7.35 (m,4H); 5.74 (d,1H); 3.72 (s,3H); 2.90 (t,1H); 2.00-1.20 (m,10H).
77	Teorico C,69.69; H,4.45; N,6.50 Trovato C,69.81; H,4.45; N,6.54	3290; 1745; 1660; 1640; 1585; 1530	431 (MH+)*	9.71 (d,1H); 8.37 (s,1H); 8.30-8.15 (m,3H); 7.85 (dd,1H); 7.69 (dd,1H); 7.63-7.38 (m,8H); 5.79 (d,1H); 3.74 (s,3H).

TABELLA 5 (continua)

Es.	Analisi Elementare	IR (KBr); cm <sup>-1</sup>	MS (EI; sorgente 200° C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz <sup>1</sup> H NMR (DMSO), 303 K
78	Teorico C,69.69; H,4.44; N,6.50 Trovato C,69.90; H,4.42; N,6.57	3290; 1745; 1660; 1600; 1520	431(MH+); TSP, acetato d'ammonio (0.1 M)/acetoneitrile 60 : 40 come eluente; sorgente 250 °C	9.70 (d,1H); 8.24 (d,1H); 8.14 (d,1H); 7.87 (dd,1H); 7.77 (s,1H); 7.76-7.62 (m,3H); 7.58-7.48 (m,4H); 7.44- 7.34 (m,3H); 5.80 (d,1H); 3.72 (s,3H).
79	Teorico C,78.51; H,5.80; N,7.32 Trovato C,78.55; H,5.82; N,7.26	3310; 3110; 1645; 1575; 1535	382 (M+); 353; 264; 247; 219	9.80 (s,1H); 9.11 (d,1H); 8.00-7.94 (m,3H); 7.61-7.42 (m,8H); 7.38 (dd,2H); 7.28 (dd,1H); 5.06 (dt,1H); 1.82 (ddq,2H); 0.97 (t,3H).
80	Teorico C,71.36; H,4.88; N,6.16 Trovato C,71.39; H,4.88; N,6.17	3320; 1760; 1735; 1650; 1530	455 (MH)+ •	9.74 (d,1H); 8.24 (dd,2H); 8.17 (s,1H); 8.08 (dd,1H); 7.70-7.50 (m,7H); 7.46-7.35 (m,3H); 5.75 (d,1H); 3.75 (s,3H).
81	Teorico C,72.80; H,4.89; N,6.79 Trovato C,73.24; H,5.00; N,6.42	3360; 3300; 1745; 1650; 1600; 1560;	413 (MH)+ •	9.69 (d,1H); 9.68 (s,1H); 8.49 (d,2H); 8.12 (s,1H); 7.64- 7.35 (m,10H); 7.18 (d,1H); 5.79 (d,1H); 3.77 (s,3H).
82	Teorico C,64.53; H,3.90; N,6.02 Trovato C,64.71; H,3.96; N,6.00	3240; 1740; 1645; 1595; 1550	464 (M+); 405; 300; 272; 237	10.68 (d,1H); 8.25 (d,1H); 8.14 (d,1H); 7.88 (dd,1H); 7.82 (d,1H); 7.78 (s,1H); 7.74 (dd,1H); 7.74 (d,1H); 7.62 (dd,1H); 7.51 (d,2H); 7.44-7.33 (m,3H); 6.78 (d,1H); 3.74 (s,3H).
83	Teorico C,66.89; H,4.72; N,6.24; Cl,7.90 Trovato C,66.53; H,4.74; N,6.10; Cl,7.48	3180; 1750; 1660; 1645; 1610; 1535; 1510	412 (M+); 353; 232; 204	9.62 (d,1H); 8.28 (d,2H); 8.22 (d,1H); 8.16 (d,1H); 8.11 (s,1H); 7.86 (dd,1H); 7.68 (dd,1H); 7.61-7.51 (m,3H); 7.30 (d,2H); 6.80 (d,2H); 5.61 (d,1H); 3.71 (s,3H).
84	Teorico C,84.03; H,5.35; N,6.76 Trovato C,83.27; H,5.64; N,7.05	3210; 1640; 1590; 1525	414 (M+); 337; 232; 204	9.79 (d,1H); 8.30 (dd,2H); 8.15 (s,1H); 8.12 (d,1H); 8.02 (d,1H); 7.81 (dd,1H); 7.63-7.26 (m,14H); 6.52 (d,1H).
85	Teorico C,78.51; H,5.80; N,7.33 Trovato C,78.49; H,5.84; N,7.26	3370; 1625; 1525	382 (M+); 264; 247; 219	9.80 (s,1H); 9.11 (d,1H); 8.00-7.94 (m,3H); 7.61-7.42 (m,8H); 7.38 (dd,2H); 7.28 (dd,1H); 5.06 (dt,1H); 1.82 (ddq,2H); 0.97 (t,3H).

TABELLA 5 (continua)

Es.	Analisi Elementare	IR (KBr); cm <sup>-1</sup>	MS (EI; sorgente 200° C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz <sup>1</sup> H NMR (DMSO), 303 K
86	Teorico C,78.51; H,5.80; N,7.33 Trovato C,78.55; H,5.84; N,7.30	3270; 1650; 1630; 1570; 1535	382 (M+); 264; 247; 219	9.80 (s,1H); 9.11 (d,1H); 8.00-7.94 (m,3H); 7.61-7.42 (m,8H); 7.38 (dd,2H); 7.28 (dd,1H); 5.06 (dt,1H); 1.82 (ddq,2H); 0.97 (t,3H).
87	Teorico C,72.80; H,4.89; N,6.79 Trovato C,72.12; H,4.88; N,6.63	3360; 1735; 1625; 1530	412 (M+); 353; 248; 219	9.85 (s,1H); 9.63 (d br,1H); 7.97 (m,3H); 7.89 (d br,1H); 7.62-7.34 (m,10H); 5.75 (d,1H); 3.76 (s,3H).
88	Teorico C,78.96; H,6.37; N,10.62 Trovato C,78.63; H,6.39; N,10.65	3320; 1640; 1590; 1525; 770	395 (M+); 232; 204	9.15 (d,1H); 9.30 (d,2H); 9.18 (dd,2H); 8.06 (s,1H); 7.80 (t,1H); 7.70-7.20 (m,9H); 5.30 (dt,1H); 2.75 (dd,1H); 2.45 (dd,1H); 2.70 (s,6H).
89	Teorico C,76.26; H,5.66; N,10.26 Trovato C,75.74; H,5.66; N,10.06	3280; 1660; 1635; 1590	409 (M+); 337; 232; 204	9.40 (d,1H); 8.26 (d,2H); 8.22 (d,1H); 8.12 (d,1H); 8.05 (s,1H); 7.81 (dd,1H); 7.62 (dd,1H); 7.59-7.49 (m,5H); 7.43-7.33 (m,3H); 6.15 (d,1H); 3.00 (s,3H); 2.90 (s,3H).
90	Teorico C,75.57; H,5.02; N,11.02 Trovato C,75.23; H,5.12; N,10.88	3360; 3270; 1680; 1650; 1600	381 (M+); 337; 232; 204	9.40 (d,1H); 8.31 (d,2H); 8.16 (s,1H); 8.15 (d,1H); 8.12 (d,1H); 7.81 (dd,1H); 7.78 (s br,1H); 7.64-7.50 (m,6H); 7.41-7.30 (m,3H); 7.23 (s br,1H); 5.71 (d,1H).
91	Teorico C,77.22; H,5.79; N,9.65 Trovato C,76.91; H,5.87; N,9.56	3220; 1660; 1620; 1590	436 (MH+); TSP, acetato d'ammonio (0.1 M)/acetone nitrile 60 : 40 come eluente; sorgente 250° C	9.48 (d,1H); 8.27 (d,2H); 8.23 (d,1H); 8.12 (d,1H); 8.06 (s,1H); 8.02 (dd,1H); 7.63 (dd,1H); 7.60-7.50 (m,5H); 7.45-7.33 (m,3H); 5.92 (d,1H); 3.82-3.71 (m,1H); 3.53-3.26 (m,2H); 3.16-3.08 (m,1H); 1.98-1.68 (m,4H).
92	Teorico C,68.82; H,4.57; N,6.69; Cl,8.46 Trovato C,68.42; H,4.60; N,6.56; Cl,8.22	1740; 1670; 1635; 1610; 1540	382 (M+); 337; 204	9.64 (d,1H); 8.28 (d,2H); 8.22 (d,1H); 8.16 (d,1H); 8.13 (s,1H); 7.84 (dd,1H); 7.66 (dd,1H); 7.62-7.51 (m,5H); 7.46-7.34 (m,3H); 5.70 (d,1H).

\* nujol; • FAB POS, matrice tioglicerolo, gas Xe, 8 KeV, sorgente 50 °C.



ESEMPIO 93

(R,S)-N-[ $\alpha$ -(Metossicarbonil)benzil]-2-(p-clorofenil)chinolina-4-carbos-  
samide

2 g (7,0 mmoli) di acido 2-(p-clorofenil)chinolin-4-carbossilico e  
1,7 ml (15,4 mmoli) di N-metilmorfolina vengono sciolti, sotto azoto, in  
50 ml di THF anidro.

La soluzione viene raffreddata a  $-20^{\circ}\text{C}$  e si aggiungono 0,91 ml (7,0  
mmoli) di cloroformiato di isobutile. Dopo 20 minuti, si aggiungono 2,12  
g (10,5 mmoli) di cloridrato dell'(R,S) fenilglicinato di metile e 1,3  
ml (11,9 mmoli) di N-metilmorfolina, sciolti in 30 ml di THF anidro; la  
miscela di reazione viene quindi agitata a temperatura ambiente per  
tutta la notte.

Si aggiungono 5 ml di  $\text{H}_2\text{O}$  e la miscela di reazione viene evaporata  
sotto vuoto a secchezza. Il residuo viene disciolto in  $\text{Et}_2\text{O}$ , lavato con  
una soluzione satura di  $\text{NaHCO}_3$  e la fase organica, anidrificata su  
 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , viene evaporata sotto vuoto a secchezza.

Il residuo oleoso viene purificato mediante cromatografia flash su  
gel di silice 230-400 mesh, eluendo con una miscela di esano/etere  
isopropilico 7:3, per dare 0,9 g del prodotto grezzo, che viene  
ricristallizzato tre volte da  $i\text{PrO}_2$ /toluene per fornire 0,5 g del  
prodotto desiderato.

$\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$

P.F. =  $170-172^{\circ}\text{C}$

P.M. = 430,90

Analisi Elementare: Teorico C, 69,72; H, 4,45; N, 6,50



Trovato C, 69,82; H, 4,47; N, 6,48

I.R. (KBr): 3280; 1740; 1670; 1635; 1590; 1530  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): 9,71 (d, 1H); 8,32 (d, 2H); 8,21 (d, 1H); 8,13 (d, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,85 (dd, 1H); 7,67 (dd, 1H); 7,63 (d, 2H); 7,53 (dd, 2H); 7,46-7,38 (m, 3H); 5,79 (d, 1H); 3,74 (s, 3H).

MS (EI; sorgente 200°C; 70 eV; 200  $\mu\text{A}$ ): 430 ( $\text{M}^+$ ); 371; 266; 238; 203.

#### ESEMPIO 94

(R)-N-[ $\alpha$ -(Metossicarbonil)-4-metossibenzil]-2-fenilchinolina-4-carbossammide

0,62 g (1,5 mmoli) di (R)-N-[ $\alpha$ -(metossicarbonil)-4-idrossibenzil]-2-fenilchinolina-4-carbossammide (composto dell'Es. 83) vengono sciolti in 30 ml di acetone anidro e 2 ml di DMF anidra; si aggiungono 0,14 g (0,75 mmoli) di  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e la miscela di reazione viene lasciata in agitazione per 30 minuti.

Si aggiungono quindi, a temperatura ambiente, 0,093 ml (1,5 mmoli) di ioduro di metile e la miscela di reazione viene scaldata a 40°C per 4 ore. Di nuovo si aggiungono 0,104 g (0,75 mmoli) di  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e 0,093 ml (1,5 mmoli) di ioduro di metile e la miscela scaldata a ricadere per altre 6 ore.

La reazione viene quindi evaporata sotto vuoto a secchezza e il residuo sciolto in  $\text{AcOEt}$  e lavato con  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase organica, seccata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , viene nuovamente evaporata sotto vuoto a secchezza. Il residuo viene cristallizzato da  $\text{Et}_2\text{O}$  per dare 0,45 g del prodotto desiderato.

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$

P.F. = 160-162°C

P.M. = 426,48

Analisi Elementare: Teorico C, 73,22; H, 5,20; N, 6,57

Trovato C, 73,01; H, 5,20; N, 6,48

I.R. (KBr): 3210; 1750; 1635; 1625; 1590; 1530; 1515  $\text{cm}^{-1}$

300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): 9,65 (d, 1H); 8,28 (d, 2H); 8,21 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,84 (dd, 1H); 7,67 (dd, 1H); 7,61-7,49 (m, 3H); 7,44 (d, 2H); 6,98 (d, 2H); 4,70 (d, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,76 (s, 3H).

MS (EI; sorgente 200°C; 70 eV; 200  $\mu\text{A}$ ): 426 ( $\text{M}^+$ ); 367; 232; 204.

#### ESEMPIO 95

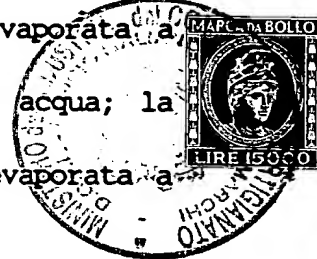
(R,S)-N-[ $\alpha$ -(Metossicarbonil)- $\alpha$ -(metil)benzil]-N-metil-2-fenilchinolina-4-carbossammide cloridrato

0,50 g (1,3 mmoli) di (R,S)-N-[ $\alpha$ -(metossicarbonil)benzil]-2-fenilchinolina-4-carbossammide (composto dell'Es. 4) vengono sciolti, sotto azoto, in 10 ml di DMF anidra.

La soluzione viene raffreddata a 0°C e si aggiungono 0,052 g (1,3 mmoli) di NaH al 60%; dopo 20 minuti a 0°C, la reazione viene portata a temperatura ambiente e si aggiungono 0,09 ml (1,4 mmoli) di MeI. La miscela di reazione viene quindi agitata a temperatura ambiente per tutta la notte e, successivamente, la procedura viene ripetuta aggiungendo altri 0,052 g (1,3 mmoli) di NaH al 60% e 0,1 ml (1,6 mmoli) di MeI.

Dopo 6 ore a temperatura ambiente, si aggiungono 10 ml di soluzione

satura di  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e quindi la miscela di reazione viene evaporata a secchezza. Il residuo viene sciolto in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavato con acqua; la fase organica viene quindi separata, seccata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ed evaporata a secchezza.



Il residuo oleoso viene purificato per cromatografia flash su gel di silice 230-400 mesh, eluendo con una miscela di esano/acetato d'etile 3 : 2, contenente lo 0,5% di  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrata a dare 0,18 g del prodotto grezzo, che viene disciolto in  $\text{Et}_2\text{O}$  e trattato con  $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$  per fornire 0,15 g del prodotto desiderato.



P.M. = 460,96

I.R. (KBr): 1745; 1640; 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (EI; sorgente 200°C; 70 eV; 200  $\mu\text{A}$ ): 424 ( $\text{M}^+$ ); 365; 232; 204.

#### ESEMPIO 96

(R,S)-N-[ $\alpha$ -(Metilcarbonil)benzil]-2-fenilchinolina-4-carbossammide

0,27 ml (3,1 mmoli) di cloruro di ossalile vengono sciolti, sotto azoto, in 2,3 ml di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro.

La soluzione viene raffreddata a  $-55^\circ\text{C}$  e si gocciolano 0,22 ml (3,1 mmoli) di DMSO, sciolti in 0,7 ml di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro, mantenendo la temperatura sotto i  $-50^\circ\text{C}$ . La reazione viene agitata a  $-55^\circ\text{C}$  per 7 minuti e successivamente si aggiungono 0,97 g (2,5 mmoli) di (R,S)-N-[ $\alpha$ -(1-idrossietil)benzil]-2-fenilchinolina-4-carbossammide (composto dell'Es. 17), sciolti in 25 ml di  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro, mantenendo la temperatura tra  $-50$  e  $-55^\circ\text{C}$ .

Dopo 30 minuti a  $-55^\circ\text{C}$ , si aggiungono 1,9 ml (13,6 mmoli) di TEA

senza superare i  $-40^{\circ}\text{C}$ ; la reazione viene quindi portata lentamente a temperatura ambiente e agitata per altri 15 minuti.

La reazione viene spenta con 5 ml di  $\text{H}_2\text{O}$  ed estratta con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; la fase organica viene lavata con  $\text{H}_2\text{O}$ , acido citrico al 20%, soluzione satura di  $\text{NaHCO}_3$  e ancora  $\text{H}_2\text{O}$  satura di sale; la fase organica viene quindi separata, seccata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ed evaporata a secchezza.

Il residuo oleoso viene purificato mediante cromatografia flash su gel di silice 230-400 mesh, eluendo con una miscela di esano/acetato d'etile 70 : 30, contenente lo 0,5% di  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrata, per dare 0,64 g di prodotto grezzo, che viene triturato con una miscela di  $i\text{-Pr}_2\text{O}/i\text{-PrOH}$  calda nel rapporto di 2:1; il precipitato viene filtrato, lavato e seccato per dare 0,5 g del prodotto desiderato.

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$

P.F. =  $160\text{-}161^{\circ}\text{C}$

P.M. = 380,45

Analisi Elementare: Teorico C, 78,93; H, 5,30; N, 7,36;

Trovato C, 79,01; H, 5,31; N, 7,27.

I.R. (KBr): 3400; 3265; 1725; 1660; 1640;  $1592\text{ cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 9,60 (d, 1H); 8,29 (d, 2H); 8,17 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,82 (dd, 1H); 7,65 (dd, 1H); 7,61-7,51 (m, 5H); 7,48-7,36 (m, 3H); 2,19 (s, 3H).

MS (EI; sorgente  $200^{\circ}\text{C}$ ; 70 eV; 200  $\mu\text{A}$ ): 380 ( $\text{M}^{+}$ ); 337; 232; 204.

---

---

ESEMPIO 97

(R,S)-N-[ $\alpha$ -(2-Idrossietil)benzil]-2-fenilchinolina-4-carbossammide

0,7 g (1,7 mmoli) di (R,S)-N-[ $\alpha$ -(metossicarbonilmetil)benzil]-2-fenilchinolina-4-carbossammide (composto dell'Es. 15) vengono disciolti, sotto azoto, in 50 ml di *t*-BuOH e 2 ml di MeOH e la reazione scaldata a ricadere.

Si aggiungono in 15 minuti alla soluzione bollente 60 mg (1,6 mmoli) di NaBH<sub>4</sub>. La miscela di reazione viene scaldata a ricadere per 6 ore, spenta con 5 ml di soluzione satura di NH<sub>4</sub>Cl e quindi evaporata a secchezza sotto vuoto. Il residuo viene sciolto in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavato con acqua satura di sale; la fase organica viene quindi separata, seccata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ed evaporata sotto vuoto nuovamente a secchezza.

Il prodotto grezzo viene purificato mediante cromatografia flash su gel di silice 230-400 mesh, eluendo con una miscela di Et<sub>2</sub>O, contenente lo 0,5% di NH<sub>4</sub>OH concentrata e quindi ricristallizzato da *i*-PrOH per dare 0,19 g del prodotto desiderato.

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

P.F. = 167-169°C

P.M. = 382,47

Analisi Elementare: Teorico C, 78,52; H, 5,80; N, 7,32;

Trovato C, 78,49; H, 5,79; N, 7,29.

I.R. (KBr): 3360; 1650; 1592 cm<sup>-1</sup>.

300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,30 (d, 1H); 8,31 (d, 2H); 8,13 (d, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,03 (d, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,64-7,51 (m, 4H); 7,46 (d, 2H); 7,39 (dd, 2H);

7,29 (dd, 1H); 5,30 (dt, 1H); 4,61 (t, 1H);

3,61-3,41 (m, 2H); 2,11-1,86 (m, 2H).

MS (EI; sorgente 200°C; 70 eV; 200  $\mu$ A): 382 (M+.); 337; 232; 204.

#### ESEMPPIO 98

(S)-N-( $\alpha$ -Etilbenzil)-3-(2-dimetilamminoetossi)-2-fenilchinolina-4-carbossammide cloridrato

0,62 g (1,6 mmoli) di (S)-N-( $\alpha$ -etilbenzil)-3-idrossi-2-fenilchinolina-4-carbossammide cloridrato (composto dell'Es. 85) vengono sciolti in 30 ml di DMF anidra.

Si aggiungono 0,58 g (4,0 mmoli) di cloridrato di dimetilamminoetilcloruro e 0,56 g (4,0 mmoli) di  $K_2CO_3$  e la miscela di reazione viene scaldata a ricadere per 20 ore.

Il  $K_2CO_3$  viene successivamente filtrato via e la soluzione evaporata sotto vuoto a secchezza; il residuo, sciolto in AcOEt viene lavato con  $H_2O$  e acido citrico al 20%. La fase acquosa viene resa alcalina con NaOH 2 N ed estratta con AcOEt; viene quindi successivamente lavata con acqua satura di sale, separata, seccata su  $Na_2SO_4$  ed evaporata a secchezza.

Il residuo viene purificato mediante cromatografia flash su gel di silice 230-400 mesh, eluendo con una miscela di  $CH_2Cl_2/MeOH$  98 : 2, contenente lo 0,4% di  $NH_4OH$  concentrata e successivamente con  $CH_2Cl_2/MeOH$  86 : 10, contenente lo 0,6% di  $NH_4OH$  concentrata per dare 85 mg del prodotto grezzo, che viene sciolto in AcOEt e trattato con  $HCl/Et_2O$  per fornire 75 mg del prodotto desiderato.

$C_{29}H_{31}N_3O_2 \cdot HCl$

P.F. = 70°C dec.

P.M. = 490,05

I.R. (nujol): 3600; 3100; 1650; 1550  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): 10,28 (s br, 1H); 9,50 (d, 1H); 8,10 (d, 1H);  
7,96 (dd, 2H); 7,78 (m, 1H); 7,67-7,61 (m,  
2H); 7,61-7,51 (m, 3H); 7,49-7,39 (m, 4H);  
7,33 (dd, 1H); 5,08 (dt, 1H); 3,90 (t, 2H);  
2,96 (dt, 2H); 2,49 (s, 6H); 1,85 (m, 2H);  
0,97 (t, 3H).

MS (FAB POS, matrice tioglicerolo, gas Xe, 8 KeV, sorgente 50°C): 454  
(MH $^+$ ).

#### ESEMPIO 99

(S)-N-( $\alpha$ -Etilbenzil)-3-acetilammino-2-fenilchinolina-4-carbossammide

0,40 g (1,05 mmoli) di (S)-N-( $\alpha$ -etilbenzil)-3-ammino-2-fenilchino-  
lina-4-carbossammide (composto dell'Es. 69) vengono scaldati in 25 ml di  
anidride acetica a 70°C per 1 ora e quindi a 100°C per altre 3 ore.

La miscela di reazione viene evaporata sotto vuoto a secchezza e il  
residuo disciolto in AcOEt; la fase organica viene lavata con acqua,  
soluzione satura di  $\text{NaHCO}_3$ , acqua satura di sale, seccata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ed  
evaporata sotto vuoto nuovamente a secchezza.

Il prodotto grezzo (0,39 g) viene purificato mediante cromatografia  
flash su gel di silice 230-400 mesh, eluendo con una miscela di  
esano/AcOEt/ $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrata, 70:30:0,5 rispettivamente, per dare 0,2 g  
di un prodotto cromatograficamente puro che viene cristallizzato da  
acetone per fornire 0,14 g del prodotto desiderato.



$C_{27}H_{25}N_3O_2$

P.F. = 268-269°C

P.M. = 423,52

Analisi Elementare: Teorico C, 76,57; H, 5,95; N, 9,92;

Trovato C, 76,38; H, 5,98; N, 9,90.

I.R. (KBr): 3230; 1670; 1640; 1555; 1525  $cm^{-1}$ .

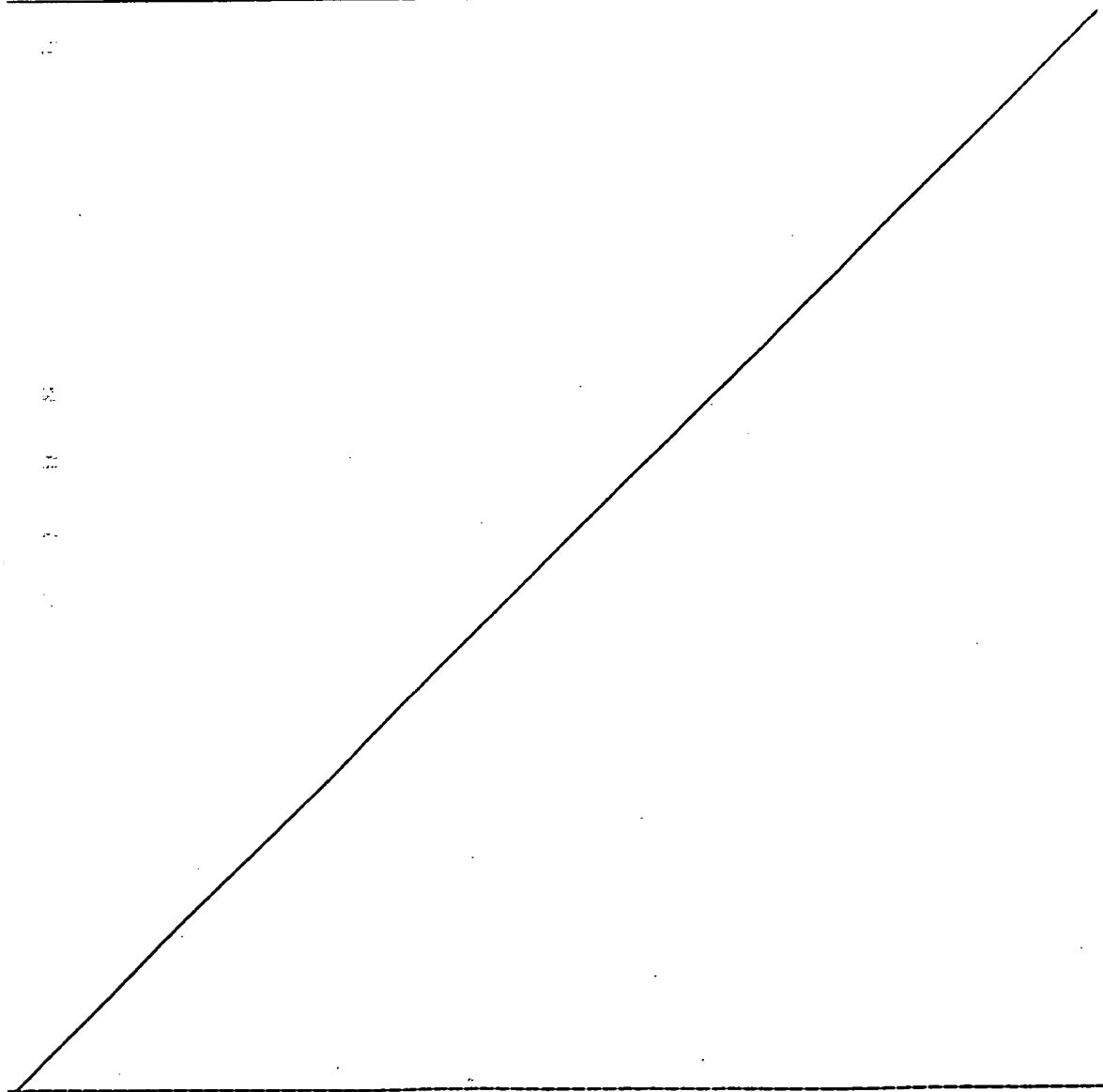
300 MHz  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): 9,65 (s, 1H); 9,05 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,80 (t, 1H); 7,70-7,50 (m, 4H); 7,45-7,20 (m, 8H); 5,08 (dt, 1H); 1,85 (m, 2H); 1,60 (s, 3H); 0,97 (t, 3H).

MS (EI; sorgente 200°C; 70 eV; 200  $\mu A$ ): 423 ( $M^+$ ); 381; 334; 289; 261; 247; 218.

Seguendo le procedure descritte negli Esempi precedenti sono stati preparati i composti che compaiono nell'elenco seguente:

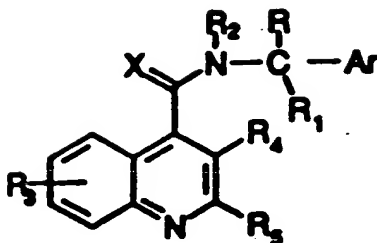
- 1) N-[ $\alpha$ -(etil)benzil]-3-idrossimetil-2-fenilchinolina-4-carbossammide;
- 2) N-[ $\alpha$ -(etil)benzil]-3-dimetilamminometil-2-fenilchinolina-4-carbossammide;
- 3) N-[1-(4-piridil)propil]-2-fenilchinolina-4-carbossammide;
- 4) N-[ $\alpha$ -(etil)benzil]-5-idrossi-3-metil-2-fenilchinolina-4-carbossammide;
- 5) N-[ $\alpha$ -(etil)benzil]-7-idrossi-3-metil-2-fenilchinolina-4-carbossammide;
- 6) N-[ $\alpha$ -(etil)benzil]-3-(metilammino)-2-fenilchinolina-4-carbossammide;
- 7) N-[ $\alpha$ -(etil)benzil]-3-(3-dimetilammino)propossi-2-fenilchinolina-4-carbossammide;



- 8) N-[ $\alpha$ -(etil)benzil]-3-(amminoetossi)-2-fenilchinolina-4-carbossammi-  
de;
  - 9) N-[ $\alpha$ -(etil)benzil]-3-(1-pirrolidinil)etossi-2-fenilchinolina-4-  
carbossammide;
  - 10) N-[ $\alpha$ -(metilcarbonil)benzil]-3-metil-2-fenilchinolina-4-carbossammi-  
de;
  - 11) N-[ $\alpha$ -(etil)benzil]-5-metil-2-fenilchinolina-4-carbossammide;
  - 12) N-[ $\alpha$ -(etil)benzil]-3,5-dimetil-2-fenilchinolina-4-carbossammide.
- 
- 

## RIVENDICAZIONE

Composti di formula (I)



(I) . -

in cui:

Ar è un fenile o naftile eventualmente sostituito o un gruppo eterociclico ad anello singolo o fuso, eventualmente sostituito, di carattere aromatico, contenente da 5 a 12 atomi d'anello e comprendente fino a quattro eteroatomi nell'anello o in ciascun anello, scelti tra S, O, N; con la condizione che Ar non sia p-isobutilfenile; R è C<sub>1-6</sub>-alchile lineare o ramificato, C<sub>3-7</sub>-cicloalchile, C<sub>4-7</sub>-cicloalchilalchile, fenile eventualmente sostituito, anelli eteroaromatici eventualmente sostituiti a 5-elementi, comprendenti fino a quattro eteroatomi scelti tra O o N, idrossi C<sub>1-6</sub>-alchile, ammino C<sub>1-6</sub>-alchile, C<sub>1-6</sub>-alchilamminoalchile, di C<sub>1-6</sub>-alchilamminoalchile, C<sub>1-6</sub>-acilamminoalchile, C<sub>1-6</sub>-alcossialchile, C<sub>1-6</sub>-alchilcarbonile, carbossi, C<sub>1-6</sub>-alcossicarbonile, amminocarbonile, C<sub>1-6</sub>-alchilamminocarbonile, di C<sub>1-6</sub>-alchilamminocarbonile, alogeno C<sub>1-6</sub>-alchile;

$R_1$  e  $R_2$ , che possono essere uguali o diversi, sono indipendentemente idrogeno o  $C_{1-6}$ -alchile lineare o ramificato, oppure insieme formano un gruppo  $-(CH_2)_n-$  in cui  $n$  rappresenta 3, 4 o 5;

$R_3$  e  $R_4$ , che possono essere uguali o diversi, sono indipendentemente



idrogeno, C<sub>1-6</sub>-alchile lineare o ramificato, C<sub>1-6</sub>-alchenile, arile, C<sub>1-6</sub>-alcossi, idrossi, alogeno, nitro, ciano, carbossi, carbossammido, solfonammido, C<sub>1-6</sub> alcossicarbonile o trifluorometile, con fino a quattro sostituenti R<sub>3</sub> nel nucleo chinolinico;

R<sub>5</sub> è C<sub>1-6</sub>-alchile lineare o ramificato, C<sub>3-7</sub>-cicloalchile, C<sub>4-7</sub>-cicloalchilalchile, arile eventualmente sostituito, o un gruppo eterociclico ad anello singolo o fuso, eventualmente sostituito, di carattere aromatico, contenente da 5 a 12 atomi nell'anello e comprendente fino a quattro eteroatomi nell'anello o in ciascun anello, scelti tra S, O, N; X è O, S o N-C≡N.

Milano, 14 marzo 1995

Il Mandatario  
(Bracco Mauro)  
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

I, Elena Morandi,

of Via G.Mameli 6 - BUSTO ARSIZIO (VA) - ITALY, do solemnly and sincerely declare that I well understand the Italian and the English languages and that the foregoing is a full, true and faithful translation carried out by me on May 5, 1995 having title: "QUINOLINE DERIVATIVES",

of the Italian patent application N. MI94A001099 filed on 27 May 1994.

Milan, May 8, 1995.

SIGNATURE:

*Elena Morandi*

TO THE MINISTRY OF INDUSTRY, TRADE AND  
HANDICRAFT  
CENTRAL PATENT OFFICE - ROME

Space to be covered  
with stamps  
FORM A

APPLICATION FOR INDUSTRIAL INVENTION,  
FILING MISSING DOCUMENTS, ADVANCED A-  
VAILABILITY TO THE PUBLIC

A. APPLICANT(S)

1) NAME SmithKline Beecham Farmaceutici S.p.A. J.N. [SP]  
RESIDING IN Baranzate di Bollate (Milan) CODE 03524320151  
2) NAME [ ]  
RESIDING IN CODE

B. APPLICANT'S REPRESENTATIVE AT THE CENTRAL PATENT OFFICE

SURNAME, NAME: BIANCHETTI, Giuseppe et al FISCAL CODE:  
NAME OF THE OFFICE: STUDIO CONSULENZA BREVETTUALE S.r.l.  
STREET: Rossini N. 8 TOWN: MILAN ZIP CODE: 20122 PROV.: MI

C. ADDRESSEE'S ELECTIVE DOMICILE:

STREET: N. TOWN: ZIP CODE: PROV:

D. TITLE proposed class(sect/cl/sc1):[C07D] group/sub-group:[215/00

"Quinoline derivatives".

ADVANCED ACCESS TO THE PUBLIC: YES[ ] NO[X]  
IF REQUEST: DATE / / RECORD N. [ ]

E. NAMED INVENTORS:

surname, name	surname, name
1) FARINA, Carlo	3) GRUGNI, Mario
2) GIARDINA, Giuseppe	4) RAVEGLIA, Luca

F. PRIORITY

COUNTRY	KIND OF	APPL.N.	FILING DATE	ENCL
OR ORGANIZATION	PRIORITY			Y/M

1)	/ /		
2)	/ /		
MISSING DOCUMENTS FILED:		FILING DATE	DOCUMENT N.
1)	/ /		
2)	/ /		

G. AUTHORIZED COLLECTING CENTER FOR MICROORGANISMS CULTURE  
Name:

H. SPECIAL NOTES:

ENCLOSED DOCUMENTS:  
N. COPIES

#11

MINISTRY OF INDUSTRY, TRADE AND HANDICRAFT  
GENERAL DIRECTORATE OF INDUSTRIAL PRODUCTION  
CENTRAL PATENT OFFICE

One £. 15,000.- revenue stamp and  
seal of the Ministry of Industry,  
Trade and Handicraft.  
Central Patent Office.

Certification of copy of documents relating to a patent application  
for industrial invention N. MI94A001099

It is hereby declared that the enclosed copy corresponds to the documents as originally filed with the above mentioned patent application whose data are as from the enclosed filing certificate.

Rome, 14 April 1995

THE DIRECTOR OF THE DIVISION  
The first director  
Dr Giuseppe PETRUCCI  
(signature)

WHITE, RED AND GREEN RIBBON  
AND ORANGE SEAL OF THE MINISTRY OF INDUSTRY, TRADE AND HANDICRAFT.  
CENTRAL PATENT OFFICE

7

One £. 15,000.- revenue stamp  
Seal of the Ministry of Industry,  
Commerce and Handicraft

ABSTRACT OF THE INVENTION WITH MAIN DRAWING, DESCRIPTION AND CLAIMS

Application N. MI94A001099 Reg.B Filing date 27/05/1994  
Patent N. Granting date / /

D. TITLE

"Quinoline derivatives"

L.ABSTRACT

Novel quinoline derivatives, the processes for the preparation thereof and the use thereof in medicine for the treatment of pulmonary disorders, skin disorders and itch, neurogenic inflammation and CNS disorders, are disclosed.

M. DRAWING

DOC. 1) [01] [PROV] N.PAGES [46] abstract and main drawing, description and claims (1 copy compulsory)

DOC. 2) [00] [PROV] N.SHEET [ ] drawing (1 copy compulsory if cited in the description)

OF  
DRAWING

DOC. 3) [00] [FOLLOWS] power of attorney

DOC. 4) [01] [FOLLOWS] designation of inventor

DOC. 5) [00] [FOLLOW] priority documents with Italian translation

DOC. 6) [00] [FOLLOWS] authorization or assignment act

DOC. 7) [00] full name of the applicant

MISSING DOCUMENTS FILED:  
DATE RECORD N.

/ /  
/ /  
/ /  
/ /

compare single priorities  
/ / /

8. Payment receipts, Total amount Lira FIVE HUNDRED AND SIXTY FIVE THOUSAND compulsory

9. Revenue stamps for letters patent Lira compulsory

FILLED IN ON 27/05/1994 SIGNATURE OF THE APPLICANT(S)  
CONTINUES YES/NO [NO] MINOJA, Fabrizio  
CERTIFIED COPY OF THE PRESENT ACT IS REQUESTED YES/NO [YES]

-----  
PROVINCIAL OFFICE IND. TRADE HAND. OF MILAN CODE [15]  
FILING CERTIFICATE: APPLICATION NUMBER MI94/A 001099 Reg.A  
The year NINETEEN NINETY FOUR, this TWENTYSEVENTH day of the month of MAY the above mentioned applicant(s) has(have) produced to me the undersigned the present application, consisting of N. [00] additional sheets for the granting of the overmentioned patent.

# I. VARIOUS NOTES OF THE ATTESTING OFFICER

THE PETITIONER	SEAL OF THE OFFICE	THE ATTESTING OFFICER
(signature)	Seal of the Ministry of Industry, Commerce and Handicraft	CORTONESI Maurizio
	One £. 15,000.- revenue stamp.	(signature)



- R is linear or branched C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>3-7</sub> cycloalkyl, C<sub>4-7</sub> cycloalkylalkyl, optionally substituted phenyl, optionally substituted five-membered heteroaromatic rings comprising up to four heteroatom selected from among O or N, hydroxy C<sub>1-6</sub> alkyl, amino C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkylaminoalkyl, di C<sub>1-6</sub> alkylaminoalkyl, C<sub>1-6</sub> acylaminoalkyl, C<sub>1-6</sub> alkoxyalkyl, C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl, carboxy, C<sub>1-6</sub> alkoxyxcarbonyl, aminocarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkylaminocarbonyl, di C<sub>1-6</sub> alkylaminocarbonyl, halogeno C<sub>1-6</sub> alkyl;
- R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, which may be the same or different, are independently hydrogen or C<sub>1-6</sub> linear or branched alkyl, or together form a -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- group in which n represents 3, 4, or 5;
- R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub>, which may be the same or different, are independently hydrogen, C<sub>1-6</sub> linear or branched alkyl, C<sub>1-6</sub> alkenyl, aryl, C<sub>1-6</sub> alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, cyano, carboxy, carboxamido, sulphonamido, C<sub>1-6</sub> alkoxyxcarbonyl or trifluoromethyl, with up to four R<sub>3</sub> substituents being present in the quinoline nucleus;
- R<sub>5</sub> is branched or linear C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>3-7</sub> cycloalkyl, C<sub>4-7</sub> cycloalkylalkyl, optionally substituted aryl, or an optionally substituted single or fused ring heterocyclic group, having aromatic character, containing from 5 to 12 ring atoms and comprising up to four hetero-atoms in the or each ring selected from S, O, N;
- X is O, S, or N-C≡N.
- Preferably, Ar is phenyl optionally substituted by hydroxy, halogen, C<sub>1-6</sub> alkoxy or trifluoromethyl. Examples of halogen are chlorine and fluorine, and an example of C<sub>1-6</sub> alkoxy is methoxy.
- Examples of Ar as a heterocyclic group are furyl, thienyl, pyridyl, ~~pyrrol~~, thiazolyl, indolyl, benzofuryl or benzothienyl.
- Examples of R are as follows:
- C<sub>1-6</sub> alkyl: methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl;
- C<sub>3-7</sub> cycloalkyl: cyclopropyl;
- C<sub>4-7</sub> cycloalkylalkyl: cyclopropylmethyl;
- heteroaromatic rings: oxadiazoles, methyloxadiazoles;
- hydroxy C<sub>1-6</sub> alkyl: -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH(Me)OH, CH<sub>2</sub>CH(Me)OH;
- amino C<sub>1-6</sub> alkyl: -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;
- C<sub>1-6</sub> alkylaminoalkyl: -CH<sub>2</sub>NHMe, -CH<sub>2</sub>NHEt;
- di C<sub>1-6</sub> alkylaminoalkyl: -CH<sub>2</sub>NHMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHEt<sub>2</sub>;
- C<sub>1-6</sub> acylaminoalkyl: -CH<sub>2</sub>NHCOMe;
- C<sub>1-6</sub> alkoxyalkyl: CH<sub>2</sub>OMe;
- C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl: COMe;
- C<sub>1-6</sub> alkoxyxcarbonyl: COOMe, COOEt, -COOi-Pr;
- C<sub>1-6</sub> alkylaminocarbonyl: CONHMe, -CONHEt;

4382 M Description of the industrial invention having title:

MAB/sd "QUINOLINE DERIVATIVES"

in the name of: SmithKline Beecham Farmaceutici S.p.A.

\* \* \*

The present invention relates to novel quinoline derivatives, processes for their preparation and their use in medicine.

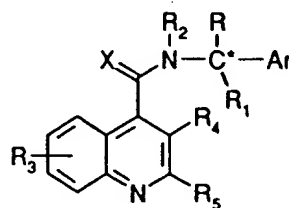
- 5 The mammalian peptide Neurokinin B (NKB) belongs to the Tachykinin (TK) peptide family which also include Substance P (SP) and Neurokinin A (NKA). Pharmacological and molecular biological evidence has shown the existence of three subtypes of TK receptor (NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> and NK<sub>3</sub>) and NKB binds preferentially to the NK<sub>3</sub> receptor although it also recognises the other two receptors with lower affinity
- 10 (Maggi et al, 1993, *J. Auton. Pharmacol.*, 13, 23-93).

Selective peptidic NK<sub>3</sub> receptor antagonists are known (Drapeau, 1990 *Regul. Pept.*, 31, 125-135), and findings with such antagonists suggest that NKB, by activating the NK<sub>3</sub> receptor, has a key role in the modulation of neural input in airways, skin, spinal cord and nigro-striatal pathways.

- 15 However, the peptide-like nature of such antagonists makes them too labile from a metabolic point of view to serve as practical therapeutic agents.

- We have now discovered a novel class of selective, non-peptide NK<sub>3</sub> antagonists which are far more stable from a metabolic point of view than the known peptidic NK<sub>3</sub> receptor antagonists and are of potential therapeutic utility in treating
- 20 pulmonary disorders (asthma, chronic obstructive pulmonary diseases -COPD-, airway hyperreactivity, cough), skin disorders and itch (for example, atopic dermatitis and cutaneous wheal and flare), neurogenic inflammation and CNS disorders (Parkinson's disease, movement disorders, anxiety).

- 25 According to the present invention there is provided a compound, or a solvate or salt thereof, of formula (I):



(I)

- 30 in which:

Ar is an optionally substituted phenyl or naphthyl or an optionally substituted single or fused ring heterocyclic group, having aromatic character, containing from 5 to 12 ring atoms and comprising up to four hetero-atoms in the or each ring selected from S, O, N; with the proviso that Ar is not a p-isobutylphenyl;

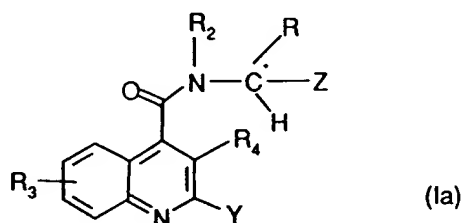
di C<sub>1-6</sub> alkylaminocarbonyl: CONMe<sub>2</sub>, -CONEt<sub>2</sub>, -CONMeEt;  
halogen C<sub>1-6</sub> alkyl: trifluoromethyl.

Examples of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are methyl, ethyl and n-propyl.

Examples of R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are methyl, ethyl, n-propyl, methoxy, ethoxy,  
5 chlorine, fluorine, bromine and methoxycarbonyl.

Examples of R<sub>5</sub> are iso-propyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclopentylmethyl,  
cyclohexylmethyl, phenyl optionally substituted as defined for Ar above, and the  
heterocyclic groups as defined for Ar above.

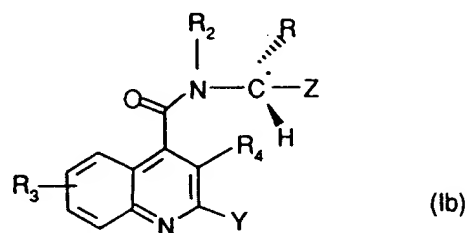
A preferred sub-group of compounds within the scope of formula (I) above is  
10 of formula (Ia):



in which:

R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are as defined in formula (I), and Y and Z, which may be  
15 the same or different, are each Ar as defined in formula (I).

A particularly preferred group of compounds of formula (Ia) are those of  
formula (Ib) in which the group R is oriented downward and H upward.



20 The compounds of formula (I) or their salts or solvates are preferably in  
pharmaceutically acceptable or substantially pure form. By pharmaceutically  
acceptable form is meant, inter alia, of a pharmaceutically acceptable level of purity  
excluding normal pharmaceutical additives such as diluents and carriers, and  
including no material considered toxic at normal dosage levels.

25 A substantially pure form will generally contain at least 50% (excluding normal  
pharmaceutical additives), preferably 75%, more preferably 90% and still more  
preferably 95% of the compound of formula (I) or its salt or solvate.

One preferred pharmaceutically acceptable form is the crystalline form, including such form in pharmaceutical composition. In the case of salts and solvates the additional ionic and solvent moieties must also be non-toxic.

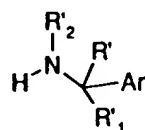
5 Examples of pharmaceutically acceptable salts of a compound of formula (I) include the acid addition salts with the conventional pharmaceutical acids, for example maleic, hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, acetic, fumaric, salicylic, citric, lactic, mandelic, tartaric, succinic, benzoic, ascorbic, and methanesulphonic.

Examples of pharmaceutically acceptable solvates of a compound of formula (I) include hydrates.

10 The compounds of formula (I) have at least one asymmetric centre and therefore exist in more than one stereoisomeric form. The invention extends to all such forms and to mixtures thereof, including racemates.

The invention also provides a process for the preparation of a compound of formula (I) which comprises reacting a compound of formula (III)

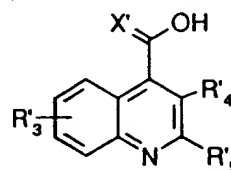
15



(III)

in which R', R'1, R'2 and Ar' are R, R1, R2 and Ar as defined for formula (I) or a group or atom convertible to R, R1, R2 and Ar, with a compound of formula (II)

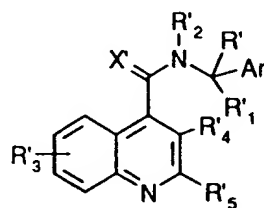
20



(II)

or an active derivative thereof, in which R'3, R'4, R'5 and X' are R3, R4, R5 and X as defined for formula (I) or a group convertible to R3, R4, R5 and X, to form a compound of formula (Ic)

25



(Ic)

and optionally thereafter performing one or more of the following steps:

(a) where R', R'<sub>1</sub> to R'<sub>5</sub>, Ar' and X' are other than R, R<sub>1</sub> to R<sub>5</sub>, Ar and X, converting any one of R', R'<sub>1</sub> to R'<sub>5</sub>, Ar' and X' to R, R<sub>1</sub> to R<sub>5</sub>, Ar and X to obtain a compound of formula (I),

5 (b) where R', R'<sub>1</sub> to R'<sub>5</sub>, Ar' and X' are R, R<sub>1</sub> to R<sub>5</sub>, Ar and X, converting any one of R, R<sub>1</sub> to R<sub>5</sub>, Ar and X to another R, R<sub>1</sub> to R<sub>5</sub>, Ar and X, to obtain a compound of formula (I),

(c) forming a salt and/or solvate of the obtained compound of formula (Ic).

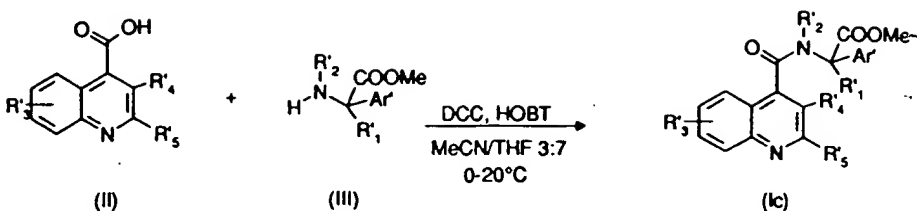
Suitable active derivatives of the compounds of formula (II) are acid halides  
10 (preferably chlorides), acid azides or acid anhydrides. Another suitable derivative is a mixed anhydride formed between the acid and an alkyl chloroformate; another suitable derivative is an activated ester such as a cyanomethyl ester, thiophenyl ester, p-nitrophenyl ester, p-nitrothiophenyl ester, 2,4,6-trichlorophenyl ester, pentachlorophenyl ester, pentafluorophenyl ester, N-hydroxy-phthalimido ester, N-  
15 hydroxypiperidine ester, N-hydroxysuccinimide ester, N-hydroxy benzotriazole ester; or the carboxy group may be activated using a carbodiimide or N,N'-carbonyldiimidazole.

For example, in standard methods well known to those skilled in the art, the compounds of formula (III) may be coupled:

20 (a) with an acid chloride in the presence of an inorganic or organic base in a suitable aprotic solvent such as dimethylformamide (DMF) at a temperature in a range from -70 to 50°C (preferably in a range from -10 to 20°C),

(b) with the acid in the presence of a suitable condensing agent, such as for example N,N'-carbonyl diimidazole (CDI) or a carbodiimide such as  
25 dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or N-dimethylaminopropyl-N'-ethylcarbodiimide and N-hydroxybenzotriazole (HOBT) to maximise yields and avoid racemization processes (*Synthesis*, 453, 1972) in an aprotic solvent such as a mixture of acetonitrile (MeCN) and tetrahydrofuran (THF) in a ratio from 1 : 9 to 7 : 3, respectively, at a temperature in a range from -70 to 50°C (preferably in a range from -10 to 25°C)  
30 (see Scheme 1),

Scheme 1



(c) with a mixed anhydride generated in situ from the acid and an alkyl (for example isopropyl) chloroformate in a suitable aprotic solvent such as dichloromethane at a temperature in a range from -70 to 50°C (preferably in a range from -20 to 20°C).

It will be appreciated that a compound of formula (Ic) may be converted to a compound of formula (I), or one compound of formula (I) may be converted to another compound of formula (I), by interconversion of suitable substituents. Thus, certain compounds of formula (I) and (Ic) are useful intermediates in forming other compounds of the present invention.

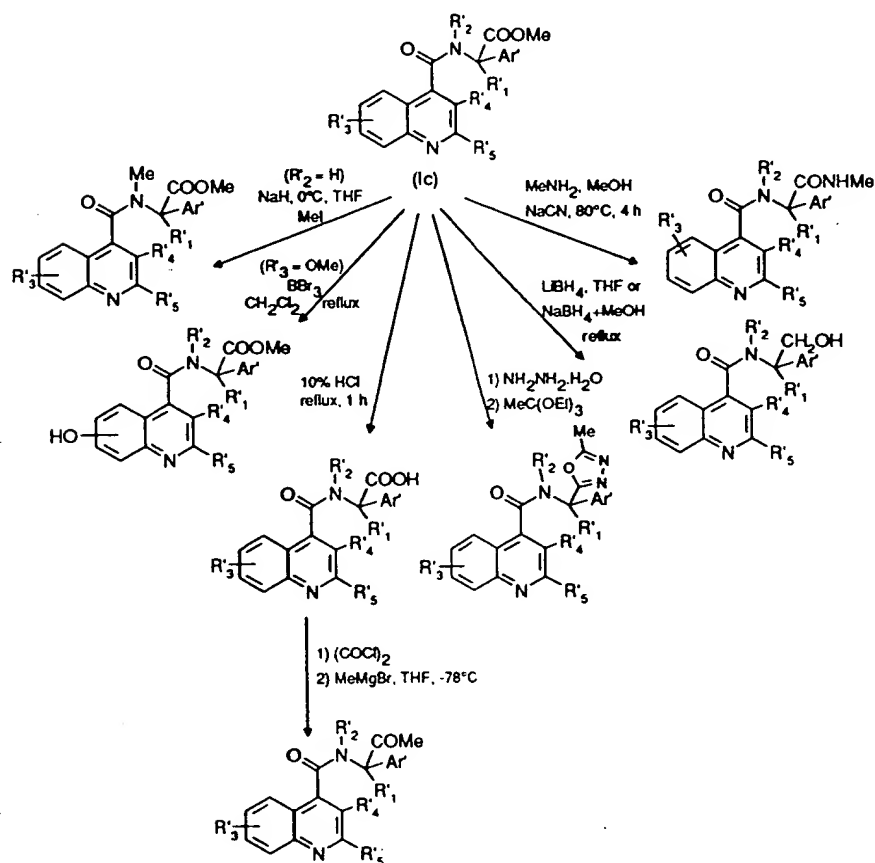
For example R<sub>2</sub> may be hydrogen and converted to R<sub>2</sub> alkyl group, for example methyl, by conventional amide alkylation procedures (Zabicky, *The chemistry of amides*; Interscience, London, 1970, p. 749). When X' is oxygen, it may be converted to X sulphur by standard thioamide formation reagents, such as P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (*Chem. Rev.*, 61, 45, 1961 or *Angew. Chem.*, 78, 517, 1966) or the Lawesson reagent (*Tetrahedron*, 41, 5061, 1985). When Ar' or R<sub>5</sub> is a methoxy substituted phenyl, it may be converted to another Ar' or R<sub>5</sub> hydroxy substituted phenyl by standard demethylation procedures via Lewis acids, such as boron tribromide (*Synthesis*, 249, 1983) or mineral acids, such as hydrobromic or hydroiodic acid. When R is an alkoxy carbonyl group, for example methoxycarbonyl, it may be converted to another R, such as ethoxycarbonyl by transesterification with an appropriate alcohol at a temperature in a range from 20 to 120°C, carboxy by hydrolysis in acidic or basic medium, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl or dialkylaminocarbonyl by transamidation with ammonia, a primary amine or a secondary amine in methanol as solvent at a temperature in a range from 10 to 120°C, optionally in the presence of a catalytic amount of NaCN (*J. Org. Chem.*, 52, 2033, 1987) or by using trimethylaluminium (Me<sub>3</sub>Al) (*Tetrahedron Letters*, 48, 4171, 1977), hydroxymethyl by a selective metal hydride reduction, such as lithium borohydride reduction (*Tetrahedron*, 35, 567, 1979) or sodium borohydride reduction in THF + MeOH (*Bull. Chem. Soc. Japan*, 57, 1948, 1984 or *Synth. Commun.*, 12, 463, 1982), alkylcarbonyl by acyl chloride formation and subsequent reaction with alkylmagnesium halides in THF as solvent at

a temperature in a range from -78 to 30°C (*Tetrahedron Letters*, 4303, 1979) or with alkylcadmium halides or dialkylcadmium in the presence of  $MgCl_2$  or  $LiCl$  (*J. Org. Chem.*, 47, 2590, 1982). Another group which  $R'$  as methoxycarbonyl can be converted into is a substituted heteroaromatic ring, such as an oxadiazole (*J. Med. Chem.*, 34, 2726, 1991).

5 *Chem.*, 34, 2726, 1991).

Scheme 2 summarizes some of the above described procedures to convert a compound of formula (Ic) or (I) in which  $X'$  is oxygen,  $R'$  is  $COOMe$ ,  $Ar'$  and  $R'_1$  to  $R'_5$  are as described for formula (I) to another compound of formula (I).

10 Scheme 2



The compounds of formula (I) may be converted into their pharmaceutically acceptable acid addition salts by reaction with the appropriate organic or mineral acids.

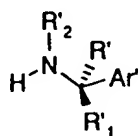
15

Solvates of the compounds of formula (I) may be formed by crystallization or recrystallization from the appropriate solvent. For example, hydrates may be formed

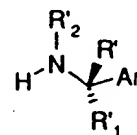
by crystallization or recrystallization from aqueous solutions, or solutions in organic solvents containing water.

Also salts or solvates of the compounds of formula (I) which are not pharmaceutically acceptable may be useful as intermediates in the production of pharmaceutically acceptable salts or solvates. Accordingly such salts or solvates also form part of this invention.

As mentioned before, the compounds of formula (I) exist in more than one stereoisomeric form and the process of the invention produces racemates as well as enantiomerically pure forms. To obtain pure enantiomers, appropriate enantiomerically pure primary or secondary amines of formula (III<sub>d</sub>) or (III<sub>e</sub>)

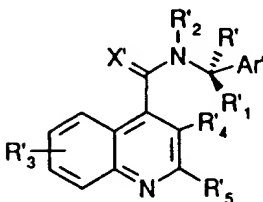


(III<sub>d</sub>)

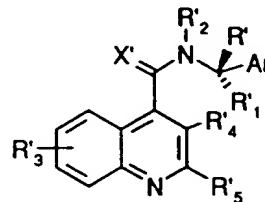


(III<sub>e</sub>)

are reacted with compounds of formula (II), to obtain compounds of formula (I<sub>d</sub>) or (I<sub>e</sub>).

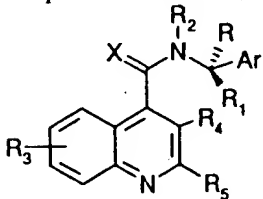


(I<sub>d</sub>)

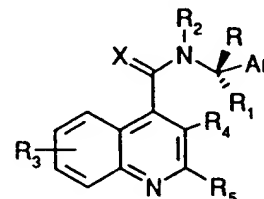


(I<sub>e</sub>)

Compounds of formula (I<sub>d</sub>) or (I<sub>e</sub>) may subsequently be converted to compounds of formula (I<sub>d</sub>) or (I<sub>e</sub>) by the methods of conversion mentioned before.



(I<sub>d</sub>)



(I<sub>e</sub>)

Compounds of formula (II) are known compounds or can be prepared from known compounds by known methods.



- For example, the compound of formula (II), in which X' is oxygen, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are hydrogen is described in Pfitzinger, *J. Prakt. Chem.*, 38, 582, 1882 and in Pfitzinger, *J. Prakt. Chem.*, 56, 293, 1897; the compound of formula (II), in which X' is oxygen, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are hydrogen and R<sub>5</sub> is 2-pyridyl is described in Risaliti, *Ric. Scient.*, 28, 561, 1958; the compound of formula (II), in which X' is oxygen, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are hydrogen and R<sub>5</sub> is *o*-, *m*- and *p*-chlorophenyl, *o*-fluorophenyl and 3,4-dichlorophenyl are described in Brown *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 2705, 1946; the compound of formula (II), in which X' is oxygen, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are hydrogen and R<sub>5</sub> is *p*-methoxyphenyl is described in Ciusa and Luzzatto, *Gazz. Chim. Ital.*, 44, 64, 1914;
- 10 the compound of formula (II), in which X' is oxygen, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are hydrogen and R<sub>5</sub> is *m*-trifluoromethylphenyl is described in Shargier and Lalezari, *J. Chem. Eng. Data*, 8, 276, 1963; the compound of formula (II), in which X' is oxygen, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are hydrogen and R<sub>5</sub> is *p*-fluorophenyl is described in Bu Hoi *et al.*, *Rec Trav. Chim.*, 68, 781, 1949; the compound of formula (II), in which X' is oxygen, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are
- 15 hydrogen and R<sub>5</sub> is *p*-methylphenyl is described in Prevost *et al.*, *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 258, 954, 1964; the compound of formula (II), in which X' is oxygen, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are hydrogen and R<sub>5</sub> is *p*-bromophenyl is described in Nicolai *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, 27, 977, 1992; the compound of formula (II) in which X' is oxygen, R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are hydrogen and R<sub>3</sub> is 6-methyl is described in Buchmann and Howton, *J.*
- 20 *Am. Chem. Soc.*, 68, 2718, 1946; the compound of formula (II), in which X' is oxygen, R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are hydrogen and R<sub>3</sub> is 8-nitro is described in Buchmann *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 380, 1947; the compound of formula (II), in which X' is oxygen, R<sub>4</sub> is hydrogen, R<sub>3</sub> is 6-chloro, R<sub>5</sub> is *p*-chlorophenyl is described in Lutz *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 1813, 1946; the compound of formula (II), in which X' is
- 25 oxygen, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are hydrogen and R<sub>5</sub> is 2-thiazolyl is described in **Eur. Pat. Appl. EP 112,776**; compounds of formula (II), in which X' is oxygen, R<sub>3</sub> is 8-trifluoromethyl, R<sub>4</sub> is hydrogen and R<sub>5</sub> are phenyl, *o*- and *p*-fluorophenyl, 3,4-dichlorophenyl, *p*-methoxyphenyl are described in Nicolai *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, 27, 977, 1992; compounds of formula (II), in which X' is oxygen, R<sub>3</sub> is 6-bromo, R<sub>4</sub>
- 30 is hydrogen and R<sub>5</sub> are phenyl or *p*-fluorophenyl are described in Nicolai *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, 27, 977, 1992; other compounds of formula (II) are described in Ger. Offen. DE 3,721,222 and in Eur. Pat. Appl. EP 384,313.

Compounds of formula (III), (III<sub>d</sub>) and (III<sub>e</sub>) are commercially available compounds or can be prepared from known compounds by known methods (for

35 example, compounds of formula (III) in which R' is alkoxycarbonyl, R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are hydrogen and Ar' is as defined for the compounds of formula (I), are described in *Liebigs Ann. der Chemie*, 523, 199, 1936).

The activity of the compounds of formula (I) as NK<sub>3</sub> antagonists in standard tests indicates that they are of potential therapeutic utility in the treatment of

pulmonary disorders (asthma, COPD, airway hyperreactivity, cough), skin disorders and itch (atopic dermatitis, cutaneous wheal and flare), neurogenic inflammation and CNS disorders (Parkinsons disease, movement disorders, anxiety) (hereinafter referred to as the 'Conditions').

5           Accordingly the present invention also provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for use as an active therapeutic substance.

10           The present invention further provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

          The present invention also provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of the conditions.

15           Such a medicament, and a composition of this invention, may be prepared by admixture of a compound of the invention with an appropriate carrier. It may contain a diluent, binder, filler, disintegrant, flavouring agent, colouring agent, lubricant or preservative in conventional manner.

          These conventional excipients may be employed for example as in the preparation of compositions of known agents for treating the conditions.

20           Preferably, a pharmaceutical composition of the invention is in unit dosage form and in a form adapted for use in the medical or veterinarial fields. For example, such preparations may be in a pack form accompanied by written or printed instructions for use as an agent in the treatment of the conditions.

25           The suitable dosage range for the compounds of the invention depends on the compound to be employed and on the condition of the patient. It will also depend, inter alia, upon the relation of potency to absorbability and the frequency and route of administration.

30           The compound or composition of the invention may be formulated for administration by any route, and is preferably in unit dosage form or in a form that a human patient may administer to himself in a single dosage. Advantageously, the composition is suitable for oral, rectal, topical, parenteral, intravenous or intramuscular administration. Preparations may be designed to give slow release of the active ingredient.

35           Compositions may, for example, be in the form of tablets, capsules, sachets, vials, powders, granules, lozenges, reconstitutable powders, or liquid preparations, for example solutions or suspensions, or suppositories.

          The compositions, for example those suitable for oral administration, may contain conventional excipients such as binding agents, for example syrup, acacia, gelatin, sorbitol, tragacanth, or polyvinylpyrrolidone; fillers, for example lactose,

sugar, maize-starch, calcium phosphate, sorbitol or glycine; tableting lubricants, for example magnesium stearate; disintegrants, for example starch, polyvinyl-pyrrolidone, sodium starch glycollate or microcrystalline cellulose; or pharmaceutically acceptable setting agents such as sodium lauryl sulphate.

5           Solid compositions may be obtained by conventional methods of blending, filling, tableting or the like. Repeated blending operations may be used to distribute the active agent throughout those compositions employing large quantities of fillers. When the composition is in the form of a tablet, powder, or lozenge, any carrier  
10           suitable for formulating solid pharmaceutical compositions may be used, examples being magnesium stearate, starch, glucose, lactose, sucrose, rice flour and chalk. Tablets may be coated according to methods well known in normal pharmaceutical practice, in particular with an enteric coating. The composition may also be in the form of an ingestible capsule, for example of gelatin containing the compound, if desired with a carrier or other excipients.

15           Compositions for oral administration as liquids may be in the form of, for example, emulsions, syrups, or elixirs, or may be presented as a dry product for reconstitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid compositions may contain conventional additives such as suspending agents, for example sorbitol, syrup, methyl cellulose, gelatin, hydroxyethylcellulose,  
20           carboxymethylcellulose, aluminium stearate gel, hydrogenated edible fats; emulsifying agents, for example lecithin, sorbitan monooleate, or acacia; aqueous or non-aqueous vehicles, which include edible oils, for example almond oil, fractionated coconut oil, oily esters, for example esters of glycerine, or propylene glycol, or ethyl alcohol, glycerine, water or normal saline; preservatives, for example methyl or  
25           propyl p-hydroxybenzoate or sorbic acid; and if desired conventional flavouring or colouring agents.

          The compounds of this invention may also be administered by a non-oral route. In accordance with routine pharmaceutical procedure, the compositions may be formulated, for example for rectal administration as a suppository. They may also  
30           be formulated for presentation in an injectable form in an aqueous or non-aqueous solution, suspension or emulsion in a pharmaceutically acceptable liquid, e.g. sterile pyrogen-free water or a parenterally acceptable oil or a mixture of liquids. The liquid may contain bacteriostatic agents, anti-oxidants or other preservatives, buffers or solutes to render the solution isotonic with the blood, thickening agents, suspending  
35           agents or other pharmaceutically acceptable additives. Such forms will be presented in unit dose form such as ampoules or disposable injection devices or in multi-dose forms such as a bottle from which the appropriate dose may be withdrawn or a solid form or concentrate which can be used to prepare an injectable formulation.

The compounds of this invention may also be administered by inhalation, via the nasal or oral routes. Such administration can be carried out with a spray formulation comprising a compound of the invention and a suitable carrier, optionally suspended in, for example, a hydrocarbon propellant.

5 Preferred spray formulations comprise micronised compound particles in combination with a surfactant, solvent or a dispersing agent to prevent the sedimentation of suspended particles. Preferably, the compound particle size is from about 2 to 10 microns.

10 A further mode of administration of the compounds of the invention comprises transdermal delivery utilising a skin-patch formulation. A preferred formulation comprises a compound of the invention dispersed in a pressure sensitive adhesive which adheres to the skin, thereby permitting the compound to diffuse from the adhesive through the skin for delivery to the patient. For a constant rate of percutaneous absorption, pressure sensitive adhesives known in the art such as natural  
15 rubber or silicone can be used.

As mentioned above, the effective dose of compound depends on the particular compound employed, the condition of the patient and on the frequency and route of administration. A unit dose will generally contain from 20 to 1000 mg and preferably will contain from 30 to 500 mg, in particular 50, 100, 150, 200, 250, 300,  
20 350, 400, 450, or 500 mg. The composition may be administered once or more times a day for example 2, 3 or 4 times daily, and the total daily dose for a 70 kg adult will normally be in the range 100 to 3000 mg. Alternatively the unit dose will contain from 2 to 20 mg of active ingredient and be administered in multiples, if desired, to give the preceding daily dose.

25 No unacceptable toxicological effects are expected with compounds of the invention when administered in accordance with the invention.

The present invention also provides a method for the treatment and/or prophylaxis of the Conditions in mammals, particularly humans, which comprises administering to the mammal in need of such treatment and/or prophylaxis an  
30 effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

The activity of the compounds of the present invention, as NK<sub>3</sub> ligands, is determined by their ability to inhibit the binding of the radiolabelled NK<sub>3</sub> ligands, [<sup>125</sup>I]-[Me-Phe<sup>7</sup>]-NKB or [<sup>3</sup>H]-Senktide, to guinea-pig and human NK<sub>3</sub> receptors  
35 (Renzetti et al, 1991, *Neuropeptide*, 18, 104-114; Buell et al, 1992, *FEBS*, 299(1), 90-95; Chung et al, 1994, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 198(3), 967-972). The binding assays utilized allow the determination of the concentration of the individual compound required to reduce by 50% the [<sup>125</sup>I]-[Me-Phe<sup>7</sup>]-NKB and [<sup>3</sup>H]-Senktide specific binding to NK<sub>3</sub> receptor in equilibrium conditions.

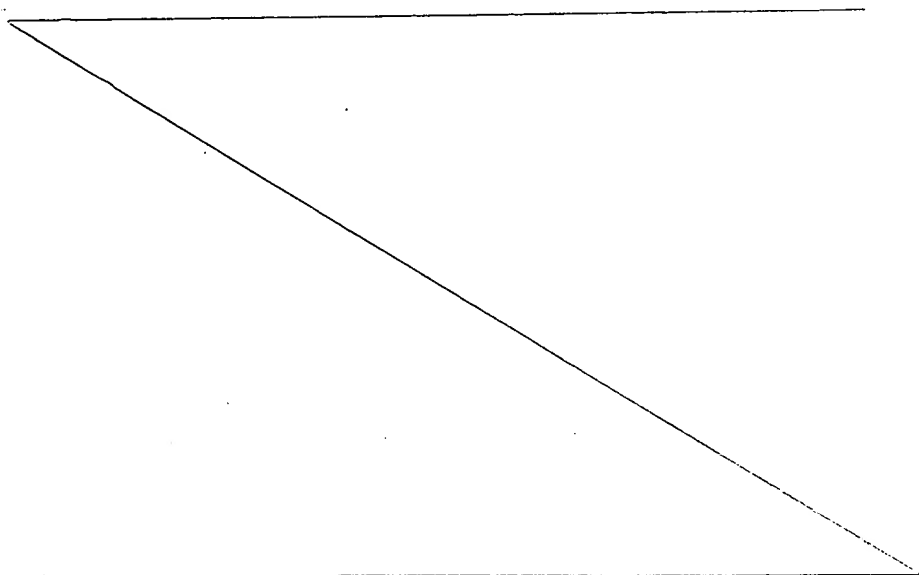
Binding assays provide for each compounds tested means of IC<sub>50</sub> values of 2-5 separate experiments performed in triplicate or in quadruplicate. The most potent compounds of the present invention show IC<sub>50</sub> values in the range 1-1000 nM; in particular, the compound of example 12 displays an IC<sub>50</sub> of 66 nM (n=3) in guinea-pig cortex membranes, by displacement of [<sup>3</sup>H]-Senktide.

The NK<sub>3</sub>-antagonist activity of the compounds of the present invention is determined by their ability to inhibit Senktide induced contraction of the guinea-pig ileum (Maggi et al, 1990, *Br. J. Pharmacol.*, 101, 996-1000) and human NKB receptors-mediated Ca<sup>++</sup> mobilization (Mochizuki et al, 1994, *J. Biol. Chem.*, 269, 9651-9658).

- 10 Guinea-pig functional assay provide for each compound tested means of K<sub>B</sub> values of 3-4 separate experiments, where K<sub>B</sub> is the concentration of the individual compound required to produce a 2-fold rightward shift in the dose-response curve of Senktide. Human receptor functional assay allows the determination of the concentration of the individual compound required to reduce by 50% (IC<sub>50</sub> values) the Ca<sup>++</sup> mobilization  
15 induced by the agonist NKB. In this assay, the compounds of the present invention behave as antagonists.

The therapeutic potential of the compounds of the present invention in treating the conditions can be assessed using rodent disease models.

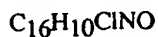
- 20 The following Descriptions illustrate the preparation of the intermediates, whereas the Examples illustrate the preparation of the compounds of the present invention. The compounds of the Examples are summarised in the Table 1.



#### DESCRIPTION 1

##### 2-phenylquinoline-4-carboxylic acid chloride

11.7 ml (136.3 mmol) of oxalyl chloride were dissolved in 150 ml of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The solution was cooled at -10°C and 20 g (80.2 mmol) of commercially available 2-phenylquinoline-4-carboxylic acid were added portionwise. The reaction mixture was left overnight at room temperature and then evaporated to dryness to yield 22 g of the title compound, used without further purification.



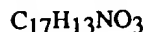
M.W. = 267.76

#### DESCRIPTION 2

##### 7-methoxy-2-phenylquinoline-4-carboxylic acid

5 g (28.2 mmol) of 6-methoxyisatine, 4 ml (33.8 mmol) of acetophenone and 5.2 g (92.6 mmol) of potassium hydroxide were dissolved in 22.9 ml of abs. EtOH and the slurry heated at 80°C for 42 hours. After cooling of the reaction mixture, 50 ml of water were added and the solution extracted with 50 ml of Et<sub>2</sub>O. The ice-cooled aqueous phase was acidified to pH 1 with 37% HCl and the precipitate collected by filtration and washed with water.

The solid obtained was dried *in-vacuo* at 40°C to yield 7.0 g of the title compound.



M.P. = 226-228°C

M.W. = 279.30

Elemental analysis: Calcd. C,73.11; H,4.69; N,5.01;

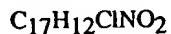
Found C,72.07; H,4.59; N,4.90.

I.R. (KBr): 3420; 1630 cm<sup>-1</sup>.

#### DESCRIPTION 3

##### 7-methoxy-2-phenylquinoline-4-carboxylic acid chloride

2.8 ml (32.3 mmol) of oxalyl chloride were dissolved in 60 ml of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The solution was cooled at -10°C and 6 g (19.0 mmol) of 7-methoxy-2-phenylquinoline-4-carboxylic acid were added portionwise. The reaction mixture was left overnight at room temperature and then evaporated to dryness to yield 7 g of the title compound, used without further purification.



M.W. = 297.74

#### DESCRIPTION 4

##### 7-hydroxy-2-phenylquinoline-4-carboxylic acid hydroiodide

- 1.5 g (5.4 mmol) of 7-methoxy-2-phenylquinoline-4-carboxylic acid were added  
5 portionwise to 50 ml of 57% aqueous HI. The reaction mixture was refluxed and  
vigorously stirred for 5 hours; then it was evaporated *in-vacuo* to dryness to yield  
2.1 g of the title compound.

$C_{16}H_{11}NO_3 \cdot HI$

M.W. = 393.17

- 10 I.R. (KBr): 3120; 1650; 1620  $cm^{-1}$ .

#### DESCRIPTION 5

##### 2-thienylquinoline-4-carboxylic acid

- 15 5 g (34.0 mmol) of isatine, 4.4 ml (40.8 mmol) of 2-acetylthiophene and 6.3 g (112.2  
mmol) of potassium hydroxide were dissolved in 40 ml of abs. EtOH and the slurry  
heated at 80°C for 16 hours. After cooling of the reaction mixture, 50 ml of water  
were added and the solution extracted with 50 ml of Et<sub>2</sub>O. The ice-cooled aqueous  
phase was acidified to pH 1 with 37% HCl and the precipitate collected by filtration  
20 and washed with water.

The crude product obtained was dried *in-vacuo* at 40°C and triturated with EtOAc to  
yield 4.8 g of the title compound.

$C_{14}H_9NO_2S$

M.P. = 181-183°C

- 25 M.W. = 255.29

I.R. (KBr): 1620  $cm^{-1}$ .

300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.60 (d, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.10 (m, 2H); 7.78 (m,  
2H); 7.68 (t, 1H); 7.22 (m, 1H).

- 30 DESCRIPTION 6

##### 2-furylquinoline-4-carboxylic acid

- 5 g (34.0 mmol) of isatine, 4 ml (40.8 mmol) of 2-acetylfuran and 6.3 g (112.2  
mmol) of potassium hydroxide were dissolved in 40.9 ml of abs. EtOH and the slurry  
35 heated at 80°C for 12 hours. After cooling of the reaction mixture, 50 ml of water  
were added and the solution extracted with 50 ml of Et<sub>2</sub>O. The ice-cooled aqueous  
phase was acidified to pH 1 with 37% HCl and the precipitate collected by filtration  
and washed with water. The crude product obtained was dried *in-vacuo* at 40°C to  
yield 8.5 g of the title compound.

$C_{14}H_9NO_3$   
M.W. = 239.23

DESCRIPTION 7

5                    **2-furylquinoline-4-carboxylic acid chloride**

5.2 ml (60.4 mmol) of oxalyl chloride were dissolved in 70 ml of  $CH_2Cl_2$ . The solution was cooled at  $-10^\circ C$  and 8.5 g (35.5 mmol) of 2-furylquinoline-4-carboxylic acid were added portionwise. The reaction mixture was left overnight at room temperature and then evaporated to dryness to yield 9.2 g of the title compound, used without further purification.

$C_{14}H_8ClNO_2$   
M.W. = 257.78

15                  DESCRIPTION 8

**2-(4-pyridyl)quinoline-4-carboxylic acid hydrochloride**

5 g (34.0 mmol) of isatine, 4.5 ml (40.8 mmol) of 2-acetylpyridine and 6.3 g (112.2 mmol) of potassium hydroxide were dissolved in 40 ml of abs. EtOH and the slurry heated at  $80^\circ C$  for 12 hours. After cooling of the reaction mixture, 50 ml of water were added and the solution extracted with 50 ml of  $Et_2O$ . The ice-cooled aqueous phase was acidified to pH 1 with 37% HCl and the precipitate collected by filtration and washed with water.

The aqueous solution was evaporated *in-vacuo* to dryness, the residue triturated with EtOH and filtered off. Evaporation of the solvent afforded 6.0 g of the crude title compound. This product was combined with the previously obtained precipitate and recrystallized from toluene containing traces of MeOH to yield 4.5 g of the title compound.

$C_{15}H_{10}N_2O_2 \cdot HCl$   
30    M.P. =  $297-301^\circ C$   
M.W. = 286.72

I.R. (KBr): 1705; 1635; 1610  $cm^{-1}$ .

300 MHz  $^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8.90 (d, 2H); 8.70 (m, 2H); 8.50 (s, 2H); 8.28 (d, 1H); 7.89 (dt, 2H).

35



# DESCRIPTION 9

## 2-(4-pyridyl)quinoline-4-carboxylic acid chloride hydrochloride

1.3 ml (10.4 mmol) of oxalyl chloride were dissolved in 60 ml of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The solution was cooled at -10°C and 3.0 g (14.4 mmol) of 2-(4-pyridyl)quinoline-4-carboxylic acid hydrochloride were added portionwise. The reaction mixture was left 72 hours at room temperature and then evaporated to dryness to yield 4.0 g of the title compound, used without further purification.

C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O · HCl

M.W. = 305.22

# EXAMPLE 1

## (R,S)-N-(α-methylbenzyl)-2-phenylquinoline-4-carboxamide

1.2 ml (9.4 mmol) of (R,S) α-methylbenzylamine and 1.6 ml (11.7 mmol) of triethylamine (TEA) were dissolved, under nitrogen atmosphere, in 50 ml of a 1:1 mixture of dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and CH<sub>3</sub>CN.

2.0 g (7.8 mmol) of 2-phenylquinoline-4-carbonylchloride, dissolved in 50 ml of a 1:4 mixture of dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and DMF, were added dropwise to the ice-cooled solution of the amines and the reaction was kept at 0°- 5°C for 1 hour and left at room temperature overnight.

The reaction mixture was evaporated *in-vacuo* to dryness, the residue was dissolved in EtOAc and washed twice with a sat. sol. of NaHCO<sub>3</sub>. The organic layer was separated, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated *in-vacuo* to dryness.

The residual oil was crystallized from EtOAc to yield 1.1 g of the title compound as a white solid.

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O

M.P. = 156-157°C

M.W. = 352.43

Elemental analysis: Calcd. C,81.79; H,5.72; N,7.95;

Found C,81.99; H,5.69; N,7.89.

I.R. (KBr): 3240;1645 cm<sup>-1</sup>.

300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.29 (d, 1H); 8.32 (d, 2H); 8.13 (d, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.06 (d, 1H); 7.81 (ddd, 1H); 7.68-7.52 (m, 4H); 7.47 (d, 2H); 7.39 (dd, 2H); 7.27 (dd, 1H); 5.30 (dq, 1H); 1.52 (d, 3H).

MS (EI; source 200 °C; 70 V; 200 mA): 352 (M+.); 337; 232; 204; 77.

## EXAMPLE 2

### S-(+)-N-( $\alpha$ -methylbenzyl)-2-phenylquinoline-4-carboxamide

Prepared as Ex. 1 from 1.2 ml (9.4 mmol) of S-(-)- $\alpha$ -methylbenzylamine, 1.6 ml  
5 (11.7 mmol) of TEA, 2.0 g (7.8 mmol) of 2-phenylquinoline-4-carbonylchloride in  
100 ml of a mixture of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$  and DMF.

The work-up of the reaction mixture was carried out in the same manner as described  
in Ex. 1. The residual oil was crystallized from EtOAc to yield 1.1 g of the title  
compound.

10  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$

M.P. = 161-162°C

M.W. = 352.43

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25$  (C = 0.5, DMF)

I.R. (KBr): 3240; 1645  $\text{cm}^{-1}$ .

15 300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.29 (d, 1H); 8.32 (d, 2H); 8.13 (d, 1H); 8.13 (s,  
1H); 8.06 (d, 1H); 7.81 (ddd, 1H); 7.68-7.52 (m,  
4H); 7.47 (d, 2H); 7.39 (dd, 2H); 7.27 (dd, 1H);  
5.30 (dq, 1H); 1.52 (d, 3H).

MS spectra was identical to that of the Ex. 1.

20

## EXAMPLE 3

### R-(-)-N-( $\alpha$ -methylbenzyl)-2-phenylquinoline-4-carboxamide

Prepared as Ex. 1 from 1.2 ml (9.4 mmol) of R-(+)- $\alpha$ -methylbenzylamine, 1.6 ml  
25 (11.7 mmol) of TEA and 2.0 g (7.8 mmol) of 2-phenylquinoline-4-carbonylchloride  
in 100 ml of a mixture of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$  and DMF. The work-up of the reaction  
mixture was carried out in the same manner as described in Ex. 1. The residual oil  
was crystallized from EtOAc to yield 1.1 g of the title compound.

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$

30 M.P. = 158-160°C

M.W. = 352.43

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25$  (C = 0.5, DMF)

I.R. (KBr): 3240; 1645  $\text{cm}^{-1}$ .

The  $^1\text{H}$ -NMR and MS spectra were identical to those of the Ex. 1 and Ex. 2.

35

#### EXAMPLE 4

##### (R,S)-N-[ $\alpha$ -(methoxycarbonyl)benzyl]-2-phenylquinoline-4-carboxamide

- 2.0 g (8.0 mmol) of 2-phenylquinoline-4-carboxylic acid were dissolved, under nitrogen atmosphere, in 130 ml of dry THF and 100 ml of CH<sub>3</sub>CN.
- 2.0 g (9.9 mmol) of (D,L) methyl phenylglycinate hydrochloride and 1.5 ml (10.7 mmol) of TEA were added and the reaction mixture was cooled at 5°C.
- 2.5 g (12.1 mmol) of dicyclohexylcarbodiimide (DCC), dissolved in 10 ml of dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, were added dropwise and the solution was allowed to reach room temperature, stirred for 5 hours and left overnight.
- The precipitated dicyclohexylurea was filtered off and the solution was evaporated *in-vacuo* to dryness. The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and then washed with H<sub>2</sub>O. The organic layer was separated, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated *in-vacuo* to dryness to obtain 6.0 g of a crude product which was dissolved in 20 ml of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and left overnight. Some more dicyclohexylurea precipitated and was filtered off.
- The solution was evaporated *in-vacuo* to dryness and the residue flash chromatographed on 230-400 mesh silica gel, eluting with a mixture of hexane/ethyl acetate 3:2 containing 0.5% NH<sub>4</sub>OH. The crude solid obtained was triturated with warm *i*-Pr<sub>2</sub>O, filtered, washed and dried to yield 1.1 g of the title compound.
- C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
 M.P. = 170-172°C  
 M. W. = 396.45  
 Elemental analysis: Calcd. C, 75.74; H, 5.09; N, 7.07;  
 Found C, 75.88; H, 5.12; N, 7.06.
- I.R. (nujol): 3240; 1750; 1670 cm<sup>-1</sup>.  
 300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9.72 (d, 1H); 8.28 (dd, 2H); 8.20 (dd, 1H); 8.13 (dd, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.83 (ddd, 1H); 7.66 (ddd, 1H); 7.60-7.50 (m, 5H); 7.47-7.37 (m, 3H); 5.78 (d, 1H); 3.72 (s, 3H).
- MS (EI; source 200 °C; 70 V; 200 mA): 396 (M+); 337; 232; 204.

#### EXAMPLE 5

##### (+)-(S)-N-[ $\alpha$ -(methoxycarbonyl)benzyl]-2-phenylquinoline-4-carboxamide

2.0 g (8.0 mmol) of 2-phenylquinoline-4-carboxylic acid were dissolved, under nitrogen atmosphere, in 70 ml of dry THF and 30 ml of CH<sub>3</sub>CN.

1.7 g (8.4 mmol) of (L) methyl phenylglycinate hydrochloride, 1.1 ml (9.9 mmol) of N-methylmorpholine and 2.1 g (15.5 mmol) of N-hydroxybenzotriazole (HOBT) were added and the reaction mixture was cooled at 0°C.

5 1.85 g (9.0 mmol) of DCC, dissolved in 10 ml of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, were added dropwise and the solution was kept at 0°- 5°C for 1 hour and then at room temperature for 2 hours. The precipitated dicyclohexylurea was filtered off and the solution evaporated *in-vacuo* to dryness. The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with H<sub>2</sub>O, sat. sol. NaHCO<sub>3</sub>, 5% citric acid, sat. sol. NaHCO<sub>3</sub> and sat. sol. NaCl.

10 The organic layer was separated, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated *in-vacuo* to dryness; the residue was dissolved in 20 ml of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and left overnight. Some more dicyclohexylurea precipitated and was filtered off.

The solution was evaporated *in-vacuo* to dryness to obtain 2.6 g of a crude product which was triturated with petroleum ether, filtered, washed with *i*-Pr<sub>2</sub>O and then recrystallized from 70 ml of *i*-PrOH to yield 1.7 g of the title compound.

15 C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

M.P. = 180-181° C

M.W. = 396.45

I.R. (nujol): 3300; 1750; 1640 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +42.0 (C = 0.5, MeOH).

20 The <sup>1</sup>H-NMR and MS spectra were identical to those of Ex. 4.

#### EXAMPLE 6

(-)-(R)-N-[α-(methoxycarbonyl)benzyl]-2-phenylquinoline-4-carboxamide

25 Prepared as Ex. 5 from 2.0 g (8.0 mmol) of 2-phenylquinoline-4-carboxylic acid, 1.7 g (8.4 mmol) of (D) methyl phenylglycinate hydrochloride, 1.1 ml (9.9 mmol) of N-methylmorpholine, 2.1 g (15.5 mmol) of HOBT and 1.85g (9.0 mmol) of DCC in 70 ml of dry THF and 30 ml of CH<sub>3</sub>CN.

30 The work-up of the reaction mixture was carried out in the same manner as described in Ex. 5. The crude product obtained (3.5 g ) was triturated twice with warm *i*-Pr<sub>2</sub>O, filtered, washed and then recrystallized from 80 ml of *i*-PrOH to yield 2.3 g of the title compound.

C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

M.P. = 180-181°C

35 M.W. = 396.45

I.R. (nujol): 3300; 1750; 1640 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -42.0 (C = 0.5, MeOH).

The <sup>1</sup>H-NMR and MS spectra were identical to those of Exs. 4 and 5.

# EXAMPLE 7

## (R,S)-N-[ $\alpha$ -(methoxycarbonyl)benzyl]-7-methoxy-2-phenylquinoline-4-carboxamide

- 5 1.0 g (5.0 mmol) of (D,L) methyl phenylglycinate hydrochloride were dissolved, under nitrogen atmosphere, in 30 ml of dry DMF.  
2.5 g (18.1 mmol) of anhydrous potassium carbonate were added and the solution cooled at 0°C.  
0.7 g (2.3 mmol) of the compound of Description 3, dissolved in 25 ml of dry DMF,  
10 were added dropwise and the solution was kept at 0°- 5°C for 1 hour and at room temperature overnight.  
The reaction mixture was evaporated *in-vacuo* to dryness and the residue was dissolved in EtOAc and washed twice with H<sub>2</sub>O. The organic layer was separated, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated *in-vacuo* to dryness.  
15 The residual oil was flash chromatographed on 230-400 mesh silica gel, eluting with a mixture of hexane/ethyl acetate 3:2 containing 0.5% NH<sub>4</sub>OH to afford 0.1 g of the crude product which was triturated with *i*-Pr<sub>2</sub>O to yield 0.08 g of the title compound.  
C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.  
M.P. = 187-190°C  
20 M.W. = 426.48  
I.R. (KBr): 3220; 1750; 1660; 1620 cm<sup>-1</sup>.  
300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  : 8.13-8.08 (m, 3H); 7.80 (s, 1H); 7.55-7.38 (m, 9H);  
7.21 (dd, 1H); 7.02 (d broad, H); 5.88 (d, 1H); 3.97 (s, 3H); 3.80 (s, 3H).  
25 MS (EI; source 200 °C; 70 V; 200 mA): 426 (M+.); 367 ; 262 ; 234; 191; 77.

# EXAMPLE 8

## (R,S)-N-[ $\alpha$ -(methoxycarbonyl)benzyl]-7-hydroxy-2-phenylquinoline-4-carboxamide

- 30 Prepared as Ex. 5 from 2.1 g (5.3 mmol) of the compound of Description 4, 1.08 g (5.3 mmol) of (D,L) methyl phenylglycinate hydrochloride, 1.5 ml (10.7 mmol) of TEA, 1.7 g (12.5 mmol) of HOBT and 1.2 g (5.8 mmol) of DCC in 70 ml of dry THF and 30 ml of CH<sub>3</sub>CN.  
35 The work-up of the reaction mixture was carried out in the same manner as described in Ex. 5. The crude product obtained was triturated with *i*-Pr<sub>2</sub>O and then recrystallized twice from *i*-PrOH to yield 0.06 g of the title compound.  
C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
M.P. = 256-257°C

M.W. = 412.45

I.R. (KBr): 3270; 1750; 1650; 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.30 (s broad, 1H); 9.64 (d, 1H); 8.22 (d, 2H);  
8.04 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.60-7.34 (m, 9H);  
7.21 (dd, 1H); 5.74 (d, 1H); 3.71 (s, 3H).

MS (EI; source 200 °C; 70 V; 200 mA): 412 (M+); 353; 248; 220; 77.

#### EXAMPLE 9

(R,S)-N-[ $\alpha$ -(carboxy)benzyl]-7-methoxy-2-phenylquinoline-4-carboxamide  
hydrochloride

0.18 g (0.4 mmol) of the product of Ex. 7 were dissolved in 10 ml of 10% HCl and 5 ml of dioxane. The reaction mixture was refluxed and stirred for 3 hours, then evaporated *in-vacuo* to dryness.

The crude product was triturated with warm EtOAc (containing a few drops of EtOH) to yield 0.16 g of the title compound.

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\cdot\text{HCl}$

M.P. = 228-230°C

M.W. = 448.91

I.R. (KBr): 3180; 1735; 1655; 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.6 (d, 1H); 8.26 (dd, 2H); 8.14 (d, 1H); 7.98 (s, 1H); 7.63-7.52 (m, 6H); 7.46-7.36 (m, 3H); 7.33 (dd, 1H); 5.66 (d, 1H); 3.98 (s, 3H).

MS (EI; source 200 °C; 70 V; 200 mA): 412 (M+); 368; 262; 234; 191; 77.

#### EXAMPLE 10

(R,S)-N-[ $\alpha$ -(methylaminocarbonyl)benzyl]-2-phenylquinoline-4-carboxamide

0.45 g (1.1 mmol) of the product of Ex. 4 were dissolved in 40 ml of 33% MeNH<sub>2</sub>/EtOH; a catalytic amount of NaCN was added and the reaction mixture was heated at 70°C for 1 hour in a parr apparatus. The internal pressure rised to 40 psi. The solution was evaporated *in-vacuo* to dryness and the residue was triturated with water, filtered, dried and recrystallized from a mixture of *i*-PrOH (50 ml) and EtOH (30 ml) to yield 0.2 g of the title compound.

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$

M.P. = 261-263°C

M.W. = 395.47

Elemental analysis: Calcd. C,75.93; H,5.35; N,10.63;  
Found C,75.65; H,5.34; N,10.55.

I.R. (KBr): 3300; 3270; 1660; 1635  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.48 (d, 1H); 8.33-8.25 (m, 3H); 8.18-8.10 (m, 3H); 7.80 (ddd, 1H); 7.68-7.50 (m, 6H); 7.40-7.28 (m, 3H); 5.75 (d, 1H); 2.63 (d, 3H).

5 MS (EI; source 200  $^\circ\text{C}$ ; 70 V; 200 mA): 395 ( $\text{M}^+$ ); 337; 232; 204; 77.

#### EXAMPLE 11

##### (R,S)-N-[ $\alpha$ -(methoxycarbonyl)benzyl]-2-thienylquinoline-4-carboxamide

10 Prepared as Ex. 5 from 2.0 g (7.3 mmol) of 2-thienylquinoline-4-carboxylic acid, 1.7 g (8.4 mmol) of (D,L) methyl phenylglycinate hydrochloride, 1.1 ml (1.0 mmol) of N-methylmorpholine, 2.1 g (15.5 mmol) of HOBt and 1.85 g (9.0 mmol) of DCC in 70 ml of dry THF, 30 ml of  $\text{CH}_3\text{CN}$  and 10 ml of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

The work-up of the reaction mixture was carried out in the same manner as described in Ex. 5. The crude product obtained was crystallized from EtOAc and then recrystallized from abs. EtOH to yield 0.9 g of the title compound.

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

M.P. = 178-180 $^\circ\text{C}$

M.W. = 402.47

20 Elemental analysis: Calcd. C, 68.64; H, 4.51; N, 6.96;  
Found C, 67.50; H, 4.99; N, 7.43.

I.R. (KBr): 3300; 1745; 1645  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.70 (d, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.19 (t, 1H); 7.76 (d, 1H);  
25 7.62 (t, 1H); 7.53 (d, 2H); 7.46-7.37 (m, 3H); 7.3 (dd, 1H); 5.68 (d, 1H); 3.68 (s, 3H).

MS (EI; source 200  $^\circ\text{C}$ ; 70 V; 200 mA): 402 ( $\text{M}^+$ ); 343; 238; 210; 77.

#### EXAMPLE 12

30 (R,S)-N-[ $\alpha$ -(methoxycarbonyl)benzyl]-2-furylquinoline-4-carboxamide

Prepared as Ex. 1 from 7.2 g (35.5 mmol) of (D,L) methyl phenylglycinate hydrochloride, 12.4 ml (88.8 mmol) of TEA and 9.1 g (35.5 mmol) of crude 2-furylquinoline-4-carbonylchloride in 350 ml of a mixture of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$  and  
35 DMF. The work-up of the reaction mixture was carried out in the same manner as described in Ex. 1. The crude product obtained was triturated with MeOH to yield 3.3 g of the title compound.

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$

M.P. = 178-180 $^\circ\text{C}$

M.W. = 386.405

Elemental analysis: Calcd. C,71.49; H,4.70; N,7.25;

Found C,71.67; H,4.74; N,7.17.

I.R. (KBr): 3300; 1750; 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

5 300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.72 (d, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 7.96 (dd, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.80 (ddd, 1H); 7.62 (ddd, 1H); 7.52 (dd, 2H); 7.45-7.35 (m, 4H); 6.73 (dd, 1H); 5.77 (d, 1H); 3.74 (s, 3H).

MS (EI; source 200  $^\circ\text{C}$ ; 70 V; 200 mA): 386 ( $\text{M}^+$ ); 327; 222; 194; 77.

10

#### EXAMPLE 13

(R,S)-N-[ $\alpha$ -(methoxycarbonyl)benzyl]-2-(4-pyridyl)quinoline-4-carboxamide

Prepared as Ex. 1 from 3.4 g (16.7 mmol) of (D,L) methyl phenylglycinate hydrochloride, 3.9 ml (27.8 mmol) of TEA and 3.0 g (11.1 mmol) of 2-(4-pyridyl)quinoline-4-carbonylchloride in 100 ml of a mixture of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$  and DMF. The work-up of the reaction mixture was carried out in the same manner as described in Ex. 1. The crude product obtained was recrystallized three times from EtOAc to yield 1.9 g of the title compound.

20  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$

M.P. = 172-174 $^\circ\text{C}$

M.W. = 397.43

Elemental analysis: Calcd. C,72.53; H,4.82; N,10.57;

Found C,71.87; H,4.87; N,10.44.

25 I.R. (KBr): 3240; 1750; 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.74 (d, 1H); 8.79 (dd, 2H); 8.27-8.17 (m, 5H); 7.89 (ddd, 1H); 7.74 (ddd, 1H); 7.54 (dd, 2H); 7.47-7.38 (m, 3H); 5.8 (d, 1H); 3.75 (s, 3H).

MS (EI; source 200  $^\circ\text{C}$ ; 70 V; 200 mA): 397 ( $\text{M}^+$ ); 338; 233; 205; 77.

30

#### EXAMPLE 14

(R,S)-N-[ $\alpha$ -(methoxycarbonyl)-2-thienylmethyl]-2-phenylquinoline-4-carboxamide

35 Prepared as Ex. 1 from 1.94 g (9.4 mmol) of (D,L) methyl thienylglycinate hydrochloride, 2.7 ml (19.5 mmol) of TEA and 2.0 g (7.8 mmol) of 2-phenylquinoline-4-carbonylchloride in 100 ml of a mixture of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$  and DMF. The work-up of the reaction mixture was carried out in the same manner as



described in Ex. 1. The crude product obtained was recrystallized three times from EtOAc to yield 0.66 g of the title compound.

$C_{23}H_{18}N_2O_3S$

M.P. = 144-145°C

5 M.W. = 402.47

Elemental analysis: Calcd. C,68.64; H,4.51; N,6.96;

Found C,68.81; H,4.46; N,6.96.

I.R. (KBr): 3295; 1745; 1640  $cm^{-1}$ .

10 300 MHz  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.25 (dd, 1H); 8.22 (dd, 1H); 8.17 (dd, 2H); 7.95 (s, 1H); 7.78 (ddd, 1H); 7.60 (ddd, 1H); 7.56-7.45 (m, 3H); 7.35 (dd, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.05 (dd, 1H); 7.05 (s broad, 1H); 6.22 (d, 1H); 3.9 (s, 3H).

MS (EI; source 200 °C; 70 V; 200 mA): 402 ( $M^+$ ); 343; 232; 204.

#### 15 EXAMPLE 15

(R,S)-N-[ $\alpha$ -(methoxycarbonylmethyl)benzyl]-2-phenylquinoline-4-carboxamide

Prepared as Ex. 5 from 1.39 g (5.60 mmol) of 2-phenylquinoline-4-carboxylic acid, 1.2 g (5.60 mmol) of (R,S) methyl 3-amino-3-phenylpropionate hydrochloride, 0.78  
20 ml (5.60 mmol) of TEA, 1.51 g (11.2 mmol) of HOBT and 2.31 g (11.2 mmol) of DCC in 10 ml of dry THF, 4 ml of  $CH_3CN$  and 7 ml of  $CH_2Cl_2$ . The work-up of the reaction mixture was carried out in the same manner as described in Ex. 5. The crude product obtained was dissolved in  $CH_2Cl_2$  and left at 0°C overnight. Some more dicyclohexylurea precipitated and was filtered off.

25 The solution was evaporated *in-vacuo* to dryness to obtain 1.4 g of a crude product which was triturated with a mixture of *i*-Pr<sub>2</sub>O/acetone 99:1 to yield 1.2 g of the title compound as a white solid.

$C_{26}H_{22}N_2O_3$

M.P. = 156-158°C

30 M.W. = 410.47

Elemental analysis: Calcd. C,76.07; H,5.40; N,6.82;

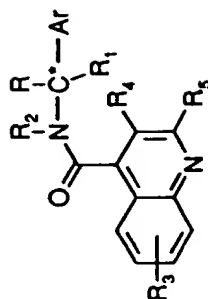
Found C,75.77; H,5.38; N,6.94.

I.R. (KBr): 3295; 1755; 1645; 1590; 1530  $cm^{-1}$ .

35 300 MHz  $^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  9.40 (d, 1H); 8.29 (dd, 2H); 8.14 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.83 (ddd, 1H); 7.66-7.52 (m, 4H); 7.50 (d, 2H); 7.40 (dd, 2H); 7.31 (ddd, 1H); 5.60 (dt, 1H); 3.65 (s, 3H); 3.04-2.89 (m, 2H).

MS (EI; source 200 °C; 70 V; 200 mA): 410 ( $M^+$ ); 337; 233; 205.

TABLE 1

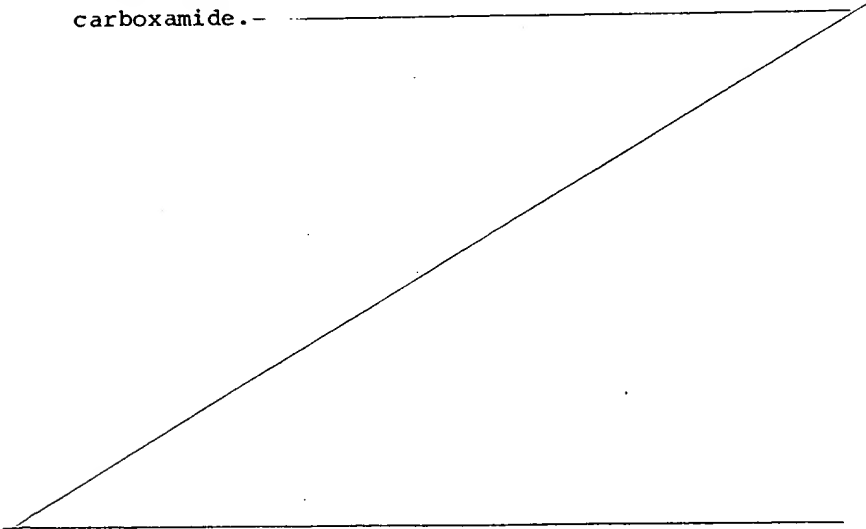


Ex.	Ar	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	*	Molecular formula	Melting point °C	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> c=0.5, MeOH
1	Ph	Me	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	156-157	
2	Ph	Me	H	H	H	H	Ph	(S)	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	161-162	+25° a
3	Ph	Me	H	H	H	H	Ph	(R)	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	158-160	-25° a
4	Ph	COOMe	H	H	H	H'	Ph	(R,S)	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	170-172	
5	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph	(S)	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	180-181	+42°
6	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R)	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	180-181	-42°
7	Ph	COOMe	H	H	7-OMe	H	Ph	(R,S)	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	187-190	
8	Ph	COOMe	H	H	7-OH	H	Ph	(R,S)	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	256-257	
9	Ph	COOH	H	H	7-OMe	H	Ph	(R,S)	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .HCl	228-230	
10	Ph	CONHMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	261-263	
11	Ph	COOMe	H	H	H	H	2-thienyl	(R,S)	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	178-180	
12	Ph	COOMe	H	H	H	H	2-furyl	(R,S)	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	178-180	
13	Ph	COOMe	H	H	H	H	4-Py	(R,S)	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	172-174	
14	2-thienyl	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	144-145	
15	Ph	CH <sub>2</sub> COOMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	156-158	

a solvent DMF

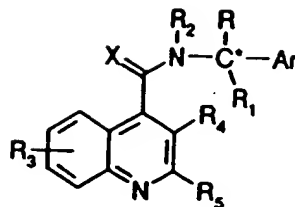
Following the procedure described in the above Examples, the compounds listed hereinbelow were prepared.

- 1) N-~~(α)~~-(methoxycarbonyl)benzyl]-2-cyclohexylquinoline-4-carboxamide;
- 2) N-~~(α)~~-(methoxycarbonyl)benzyl]-2-(o-chlorophenyl)-quinoline-4-carboxamide;
- 3) N-~~(α)~~-(methoxycarbonyl)benzyl]-2-(m-chlorophenyl)-quinoline-4-carboxamide;
- 4) N-~~(α)~~-(methoxycarbonyl)benzyl]-2-(p-chlorophenyl)-quinoline-4-carboxamide;
- 5) (R)-N-~~(α)~~-(methoxycarbonyl)-4-hydroxybenzyl]-2-phenylquinoline-4-carboxamide;
- 6) N-~~(α)~~-(hydroxymethyl)benzyl]-2-phenylquinoline-4-carboxamide;
- 7) N-~~(α)~~-(aminocarbonyl)benzyl]-2-phenylquinoline-4-carboxamide;
- 8) N-~~(α)~~-(dimethylaminocarbonyl)benzyl]-2-phenylquinoline-4-carboxamide;
- 9) N-~~(α)~~-(methoxycarbonyl)benzyl]-N-methyl-2-phenylquinoline-4-carboxamide;
- 10) N-~~(α)~~-(methoxycarbonyl)benzyl]-3-methyl-2-phenylquinoline-4-carboxamide;
- 11) N-~~(α)~~-(methoxycarbonyl)benzyl]-6-fluoro-2-phenylquinoline-4-carboxamide;
- 12) N-~~(α)~~-(methoxycarbonyl)benzyl]-6-methoxy-2-phenylquinoline-4-carboxamide;
- 13) N-~~(α)~~-(methoxycarbonyl)benzyl]-6-methyl-2-phenylquinoline-4-carboxamide;
- 14) N-~~(α)~~-(ethyl)benzyl]-2-phenylquinoline-4-carboxamide;

- 15) N-~~( $\alpha$ -(methoxycarbonyl)-4-(methyl)benzyl)-N-methyl-2-phenylquinoline-4-carboxamide;~~
- 16) N-~~( $\alpha$ -(methoxycarbonyl)benzyl)-2-(3-thienyl)quinoline-4-carboxamide;~~
- 5 17) N-~~( $\alpha$ -(methoxycarbonyl)benzyl)-2-(2-pyrryl)quinoline-4-carboxamide;~~
- 18) N-~~( $\alpha$ -(methoxycarbonyl)benzyl)-2-(2-thiazolyl)quinoline-4-carboxamide;~~
- 19) N-~~( $\alpha$ -(methoxycarbonyl)benzyl)-6-chloro-2-phenylquinoline-4-carboxamide;~~
- 10 20) N-~~( $\alpha$ -(methoxycarbonyl)benzyl)-7-chloro-2-phenylquinoline-4-carboxamide;~~
- 21) N-~~( $\alpha$ -(methylcarbonyl)benzyl)-2-phenylquinoline-4-carboxamide;~~
- 15 22) N-~~( $\alpha$ -(aminomethyl)benzyl)-2-phenylquinoline-4-carboxamide;~~
- 23) N-~~( $\alpha$ -(trifluoromethyl)benzyl)-2-phenylquinoline-4-carboxamide.-~~
- 

## 5

10



(I)

15

25

30

$R_1$  and  $R_2$ , which may be the same or different, are

independently hydrogen or C<sub>1-6</sub> linear or branched alkyl, or together form a -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- group in which n represents 3, 4, or 5;

- 5 R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub>, which may be the same or different, are independently hydrogen, C<sub>1-6</sub> linear or branched alkyl, C<sub>1-6</sub> alkenyl, aryl, C<sub>1-6</sub> alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, cyano, carboxy, carboxamido, sulphonamido, C<sub>1-6</sub> alkoxy carbonyl or trifluoromethyl, with up to four R<sub>3</sub> substituents  
10 being present in the quinoline nucleus;  
R<sub>5</sub> is branched or linear C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>3-7</sub> cycloalkyl, C<sub>4-7</sub> cycloalkylalkyl, optionally substituted aryl, or an optionally substituted single or fused ring heterocyclic group, having aromatic character,  
15 containing from 5 to 12 ring atoms and comprising up to four hetero-atoms in the or each ring selected from S, O, N;  
X is O, S, or N-C=N.

Milan, May 27, 1994.

The Mandatary  
(Minoja Fabrizio)  
of Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.  
signature

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images problems checked, please do not report the problems to the IFW Image Problem Mailbox**